

Univerzita Karlova v Praze

Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Chemie

Studijní obor: Organická chemie



Bc. Tereza Schröpferová

**MECHANISMUS OXIDATIVNÍHO SPOJENÍ NAFTOLŮ
KATALYZOVANÉHO MĚDÍ**

**Mechanism of copper mediated oxidative coupling of
naphthols**

Diplomová práce

Vedoucí práce: Doc. Jana Roithová, Ph.D.

Praha 2013

Tato diplomová práce vznikla v souvislosti s řešením výzkumného záměru MSM0021620857.

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem tuto diplomovou práci vypracovala samostatně, pod vedením školitelky Doc. Jany Roithové, Ph.D. a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze dne 17. 5. 2013

.....
podpis

PODĚKOVÁNÍ

V první řadě bych ráda poděkovala své školitelce Doc. Janě Roithové, PhD. za skvělé vedení mé práce, za všechny cenné rady a za trpělivost a čas, který mi věnovala zejména v posledních dnech před odevzdáním práce. Velký dík také Mgr. Štěpánce Jankové, Ph.D. za obětavou pomoc při syntetické přípravě. Nemenší dík patří i všem ostatním členům naší laboratoře za veškerou pomoc a vytvoření příjemného pracovního prostředí.

Děkuji také Dr. habil. Detlefu Schröderovi, který mi umožnil pracovat v jeho vědeckém týmu, za všechnu jeho laskavost a pozitivní pohled na svět. Děkuji též všem členům tohoto týmu za vřelé přijetí a příjemnou spolupráci. Dík patří zejména RNDr. PhDr. Ing. Janě Jaklové Dytrtové, PhD. za ochotu a pomoc při měření na Synapt G2 spektrometru.

Velký dík patří mým rodičům za veškerou finanční podporu i psychickou oporu, taktéž prarodičům a mému bratrovi za to, že mi fandí. Největší dík pak patří Markovi, za to že nade mnou nezlomil hůl a pomohl mi vše dotáhnout do úspěšného konce.

ABSTRAKT

Mezi ligandy využívané často při enantioselektivní syntéze patří 2,2'-disubstituované 1,1'-binaftyly (BINOLy). Jejich příprava se provádí zejména oxidativním C-C kaplingem 2-substituovaných naftalenů katalyzovaným tranzitním kovem. Předkládaná diplomová práce studovala mechanismus tohoto spojování derivátů 2-naftolu v plynné fázi pomocí hmotnostní spektrometrie s elektrosprejovou ionizací. Cílem práce bylo porovnat selektivitu zkřížených kaplingových reakcí naftolu a jeho derivátů s elektron-odtahující skupinou katalyzovaných měďnatou solí, zachytit reakční intermediáty a určit příčinu preference vzniku heteroproduktů. Bylo zjištěno, že elektron-odtahující skupina naftolu značně zpomaluje kaplingovou reakci, což umožnilo zachycení intermediátů ve formě binukleárních komplexů. U nesubstituovaného naftolu se intermediáty zachytit nepodařilo, protože kapling probíhá příliš rychle. Při měření reakční směsi obsahujících různé naftoly docházelo také k rychlému spojování, takže jsme u vyšších klastrů pozorovali pouze klastry s produkty kaplingu. Preference zkříženého kaplingu byla vysvětlena na základě kombinace pravděpodobnosti tvorby klastrů a jejich reaktivity.

KLÍČOVÁ SLOVA

zkřížený C-C kapling, BINOL, hmotnostní spektrometrie, reakční mechanismus

ABSTRACT

The 2,2'-disubstituted 1,1'-binaphthyls (BINOLs) are important ligands in enantioselective synthesis. The major approach for their preparation is based on transition-metal-mediated oxidative C-C coupling of 2-substituted naphthalenes. This diploma thesis examined the mechanism of the coupling reaction in the gas phase using mass spectrometry with electrospray ionization. The aim of this thesis was to compare the selectivity of the copper(II)-catalyzed coupling reaction of 2-naphthol and its derivative with an electron-withdrawing group, to detect possible reaction intermediates, and to determine the origin of the preference of the cross-coupling. The electron-withdrawing group of naphthol slows down the coupling reaction which enabled us to detect the reaction intermediates. The intermediates in the reaction of 2-naphthol were not observed, because the coupling reaction proceeds too quickly. Hence, we have observed only complexes of the coupling products. The preferential cross coupling was explained on the basis of an interplay between the probability of the formation of binuclear copper complexes and the reactivity of such complexes.

KEY WORDS

cross coupling, BINOL, mass spectrometry, reaction mechanism

OBSAH

ABSTRAKT	4
ABSTRACT.....	5
OBSAH.....	6
SEZNAM ZKRATEK A SYMBOLŮ	7
SEZNAM SCHÉMAT	8
1. ÚVOD.....	11
1.1 Kaplingové reakce.....	11
1.2 Oxidativní kapling naftolů	14
1.3 Hmotnostní spektrometrie	16
2. CÍLE PRÁCE.....	20
3. VÝSLEDKY A DISKUSE	21
3.1 Tvorba klastrů katalyzátoru	21
3.1.1 Mononukleární klastry katalyzátoru	21
3.1.2 Binukleární a vyšší klastry katalyzátoru	23
3.2 Mononukleární komplexy naftolů	25
3.2.1 Mononukleární komplexy naftolu 1	25
3.2.2 Mononukleární komplexy naftoátu 2.....	27
3.2.2 Mononukleární komplexy naftoátu 3.....	29
3.3 Binukleární a vyšší komplexy naftolů	31
3.3.1 Binukleární komplexy naftolu 1	32
3.3.2 Binukleární komplexy naftoátu 2	33
3.3.3 Binukleární komplexy naftoátu 3	35
3.3.4 Smíšené komplexy naftolu a naftoátu.....	37
3.4 Srovnávací měření s BINOLy.....	42
3.4.1 Binukleární komplexy BINOLu 4	42
3.4.2 Binukleární komplexy BINOLu 5	44
3.4.3 Binukleární komplexy BINOLu 6	46
4. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	52
4.1 Použité chemikálie.....	52
4.2 Syntéza BINOLu 6.....	52
5. ZÁVĚR	53
POUŽITÁ LITERATURA	54

SEZNAM ZKRATEK A SYMBOLŮ

BINOL	1,1'-bi-(2-naftol)
BINON	oxidovaná forma BINOLu
TMEDA	N,N,N',N'-tetramethylethyldiamin
SET	jednoelektronový přenos (single electron transfer)
ESI	elektrosprejová ionizace (electrospray ionization)
MS	hmotnostní spektrometrie (mass spectrometry)
CID	disociace vyvolaná srážkou (collision-induced dissociation)
TOF	průletový analyzátor (time-off-flight)
NCE	nominální kolizní energie (nominal collision energy)

SEZNAM SCHÉMAT

Schéma 1: Obecný mechanismus kaplingové reakce kovových katalyzátorů. n =oxidační stav; M^n =Pd, Fe, Ni; R^1 =alkenyl, alkynyl, alkyl; X =Br, Cl, I, OTf, OTs, OPO(OEt)₂; M^2 =Zn, B, Mg, Sn, Si, In; Y =halogenid, alkyl; R^2 =alkyl.

Schéma 2: Mechanismus kaplingu naftolů katalyzovaný binukleárním komplexem mědi.

Schéma 3: Navrhované mechanistické přístupy pro C-C spojování dvou 2-naftolů.

Schéma 4: Schéma hmotnostního spektrometru s iontovou pastí a ionizací elektrosprejem.

Schéma 5: Ionizace elektrosprejem, vznik nabitých iontů z roztoku.

Schéma 6: Uspořádání iontové pasti, uvnitř pasti je helium pro termalizaci a fragmentaci iontů.

Schéma 7: Schéma hmotnostního spektrometru Synapt G2.

Schéma 8: Zdrojové spektrum katalyzátoru Cu(OH)Cl·TMEDA v acetonitrilu. Malý graf ukazuje a) experimentální a b) teoretické izotopické rozdělení klastru $[^{63}\text{Cu}_3^{35}\text{Cl}_3(\text{OH})_2(\text{TMEDA})_3]^+$ (m/z 676).

Schéma 9: CID spektrum klastru $[^{63}\text{Cu}(\text{TMEDA-H})]^+$ (m/z 178) při 23 % kolizní energie.

Schéma 10: CID spektrum klastru $[^{63}\text{Cu}_2^{35}\text{Cl}(\text{TMEDA})]^+$ (m/z 277) a jeho izotopického píku s m/z 279, oba při 26 % kolizní energie.

Schéma 11: CID spektrum klastru $[^{63}\text{Cu}_2^{35}\text{Cl}_2(\text{OH})(\text{TMEDA})_2]^+$ (m/z 445) a jeho izotopického píku s m/z 447, oba při 24 % kolizní energie.

Schéma 12: CID spektrum klastru $[^{63}\text{Cu}_3^{35}\text{Cl}_3(\text{OH})_2(\text{TMEDA})_3]^+$ (m/z 676) a jeho izotopického píku s m/z 678, oba při 16 % kolizní energie.

Schéma 13: Zdrojové spektrum naftolu **1** a katalyzátoru ve směsi acetonitrilu a dichlormethanu, sprejováno ze dvou stříkaček. Malý graf ukazuje a) experimentální a b) teoretické izotopické rozdělení komplexu $[(1-2\text{H})_2^{63}\text{Cu}_2^{35}\text{Cl}(\text{TMEDA})_2]^+$ (m/z 677).

Schéma 14: CID spektrum komplexu $[(1-\text{H})^{63}\text{Cu}(\text{TMEDA})]^+$ (m/z 322) při 21 % kolizní energie.

Schéma 15: Zdrojové spektrum naftoátu **2** a katalyzátoru v acetonitrilu, sprejováno ze dvou stříkaček. Malý graf ukazuje a) experimentální a b) teoretické izotopické rozdělení komplexu $[(2-\text{H})_2^{63}\text{Cu}_2^{35}\text{Cl}(\text{TMEDA})_2]^+$ (m/z 795).

Schéma 16: CID spektrum komplexu $[(2-H)^{63}Cu(TMEDA)]^+$ (m/z 380) při 30 % kolizní energii.

Schéma 17: Zdrojové spektrum naftoátu **3** a katalyzátoru v dichlormethanu, sprejováno ze dvou stříkaček. Malý graf ukazuje a) experimentální a b) teoretické izotopické rozdělení komplexu $[(3-H)_2^{63}Cu_2^{35}Cl(TMEDA)_2]^+$ (m/z 795).

Schéma 18: CID spektrum komplexu $[(3-H)^{63}Cu(TMEDA)]^+$ (m/z 380) při 27 % kolizní energii.

Schéma 19: CID spektrum izotopického komplexu $[(4-2H)Cu_2Cl(TMEDA)_2]^+ \equiv [(1-2H)_2Cu_2Cl(TMEDA)_2]^+$ (m/z 679) při 19 % kolizní energie.

Schéma 20: Fragmentace komplexu $[(4-2H)Cu_2Cl(TMEDA)_2]^+$ (m/z 679).

Schéma 21: CID spektrum komplexu $[(2-H)_2^{63}Cu_2^{35}Cl(TMEDA)_2]^+$ (m/z 795) při 16 % kolizní energie.

Schéma 22: Fragmentace komplexu $[(2-H)_2Cu_2Cl(TMEDA)_2]^+$ (m/z 795).

Schéma 23: CID komplexu $[(2-H)_2Cu_2Cl(TMEDA)_2]^+$ (m/z 795) v závislosti na kolizní energii. Barevně označeny jednotlivé ztráty.

Schéma 24: CID spektrum komplexu $[(3-H)_2^{63}Cu_2^{35}Cl(TMEDA)_2]^+$ (m/z 795) při 16 % kolizní energie.

Schéma 25: Fragmentace komplexu $[(3-H)_2Cu_2Cl(TMEDA)_2]^+$ (m/z 795).

Schéma 26: CID komplexu $[(3-H)_2Cu_2Cl(TMEDA)_2]^+$ (m/z 795) v závislosti na kolizní energii. Barevně označeny jednotlivé ztráty.

Schéma 27: Zdrojové spektrum směsi naftolů **1+2** a katalyzátoru v acetonitrilu, sprejováno z jedné stříkačky; červeně heteroprodukty kaplingu, modře homoprodukty kaplingu, černě klastry katalyzátoru a mononukleární klastry naftolů. a) Experimentální a b) teoretické izotopické rozdělení komplexu $[(6-H)Cu(TMEDA)]^+$ (m/z 522). c) Experimentální a d) teoretické izotopické rozdělení komplexu $[(6-2H)Cu_2Cl(TMEDA)]^+$ (m/z 621). e) Experimentální a f) teoretické izotopické rozdělení komplexu $[(6-2H)Cu_2Cl(TMEDA)_2]^+$ (m/z 735). g) Experimentální a h) teoretické izotopické rozdělení komplexu $[(6-2H)Cu_2Cl_2(TMEDA)_3]^+$ (m/z 886). i) Experimentální a j) teoretické izotopické rozdělení komplexu $[(6-2H)(6)Cu_2Cl(TMEDA)_2]^+$ (m/z 1079). k) Experimentální a l) teoretické izotopické rozdělení komplexu $[(6-2H)(6)Cu_3Cl_2(TMEDA)_2]^+$ (m/z 1177).

Schéma 28: CID spektrum komplexu $[(6\text{-H})^{63}\text{Cu}(\text{TMEDA})]^+ \equiv [(1\text{-H})(2\text{-H})^{63}\text{Cu}(\text{TMEDA})\text{-H}]^+$ (m/z 522) při 26 % kolizní energie.

Schéma 29: CID spektrum komplexu $[(6\text{-2H})\text{Cu}_2\text{Cl}(\text{TMEDA})_2]^+ \equiv [(1\text{-2H})(2\text{-2H})\text{Cu}_2\text{Cl}(\text{TMEDA})_2]^+$ (m/z 735) při 23 % kolizní energie.

Schéma 30: CID komplexu $[(6\text{-2H})\text{Cu}_2\text{Cl}(\text{TMEDA})_2]^+ \equiv [(1\text{-2H})(2\text{-2H})\text{Cu}_2\text{Cl}(\text{TMEDA})_2]^+$ (m/z 735) v závislosti na kolizní energii. Barevně označeny jednotlivé ztráty.

Schéma 31: Zdrojové spektrum směsi naftolů **1+3** a katalyzátoru v acetonitrilu, sprejováno ze dvou stříkaček.

Schéma 32: Zdrojové spektrum binolu **4** a katalyzátoru v acetonu, sprejováno z jedné stříkačky. Malý graf ukazuje a) experimentální a b) teoretické izotopické rozdělení komplexu $[(4\text{-2H})^{63}\text{Cu}_2^{35}\text{Cl}(\text{TMEDA})_2]^+$ (m/z 677).

Schéma 33: CID spektrum komplexu $[(4\text{-2H})^{63}\text{Cu}_2^{35}\text{Cl}(\text{TMEDA})_2]^+$ (m/z 677) při 16 % kolizní energie.

Schéma 34: Zdrojové spektrum binolu **5** a katalyzátoru v acetonu, sprejováno z jedné stříkačky. Malý graf ukazuje a) experimentální a b) teoretické izotopické rozdělení komplexu $[(5\text{-2H})^{63}\text{Cu}_2^{35}\text{Cl}(\text{TMEDA})_2]^+$ (m/z 793).

Schéma 35: CID spektrum komplexu $[(5\text{-2H})^{63}\text{Cu}_2^{35}\text{Cl}(\text{TMEDA})_2]^+$ (m/z 793) při 19 % kolizní energie.

Schéma 36: CID komplexu $[(5\text{-2H})\text{Cu}_2\text{Cl}(\text{TMEDA})_2]^+$ (m/z 793) v závislosti na kolizní energii. Barevně označeny jednotlivé ztráty.

Schéma 37: Syntéza methyl-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaftyl-3-karboxylátu (**6**).

Schéma 38: Zdrojové spektrum binolu **6** a katalyzátoru v dichlormethanu, sprejováno z jedné stříkačky. Malý graf ukazuje a) experimentální a b) teoretické izotopické rozdělení komplexu $[(6\text{-2H})^{63}\text{Cu}_2^{35}\text{Cl}(\text{TMEDA})_2]^+$ (m/z 735).

Schéma 39: CID spektrum komplexu $[(6\text{-H})^{63}\text{Cu}(\text{TMEDA})]^+$ (m/z 522) při 26 % kolizní energie.

Schéma 40: CID spektrum komplexu $[(6\text{-2H})^{63}\text{Cu}_2^{35}\text{Cl}(\text{TMEDA})_2]^+$ (m/z 735) a jeho izotopického píku s m/z 737, oba při 20 % kolizní energie.

Schéma 41: CID komplexu $[(6\text{-2H})\text{Cu}_2\text{Cl}(\text{TMEDA})_2]^+$ (m/z 735) v závislosti na kolizní energii. Barevně označeny jednotlivé ztráty.

1. ÚVOD

1.1 Kaplingové reakce

Kaplingové reakce neboli spojování molekul jsou běžnou skupinou syntetických transformací, při nichž je většinou nutná účast kovového katalyzátoru. Při reakci může vznikat široké spektrum nových vazeb v závislosti na použitých výchozích látkách (vazby C-C, C-N, C-O, C-S, C-P, C-kov atd.).^{1a-d} Kaplingové reakce byly „objeveny“ v 70. letech minulého století² a od té doby se tyto reakce využívaly stále více a dá se s nadsázkou říci, že na počátku nového tisíciletí byly na svém vrcholu.³ V dnešní „zelené“ době je snaha vyvinout katalýzu organickými molekulami, bez toxických kovových odpadů nebezpečných pro životní prostředí nebo škodlivých pro lidské zdraví. V roce 2010 byla za výzkum palladiem katalyzovaných zkřížených kaplingových reakcí udělena Nobelova cena za chemii (společně Heck, Negishi a Suzuki).⁴

Historie spojování molekul za katalýzy kovem sahá až do poloviny 19. století, kdy se mu věnoval Wurtz, který spojoval alkylhalogenidy po homodimerizaci sodíkem.⁵ Později také Glaser připravoval homoprodukty spojením terminálních alkynů pomocí mědi⁶ nebo Ullmann, který na počátku 20. století popsal kaplingovou reakci dimerizovaných halogennitrobenzenů za katalýzy mědi a vysokých teplot⁷ a mnoho dalších. Protože se však tehdy reakce prováděly za „tvrdých“ reakčních podmínek, jako je vysoká teplota, použití silných bazí, stechiometrického množství katalyzátoru a dlouhé reakční doby, netěší se tyto kaplingové reakce velké oblibě.⁸

Při kaplingu reaguje nejčastěji organokovová sloučenina s organickým elektrofilem za katalýzy tranzitním kovem. Podle použité organokovové sloučeniny rozlišujeme různé druhy kaplingu (obvykle pojmenované podle svého objevitele, Tabulka 1). Výzkumu organozinečnatých, -zirkonatých a -hlinitých sloučenin se věnoval Negishi⁹, organostannany byly prvně použity Migitou a Kosugim, ovšem metodu použití stannanů výrazně rozpracoval Stille¹⁰. Výzkumu použití organosilanů pro kaplingové reakce se věnovali Tamao a Kumada, jejich použití organopentafluorsilanů pak vylepšili a rozšířili Hiyama a Hatanaka¹¹. Použití organoboronových sloučenin bylo široce prozkoumáno Suzukim a Miyaourou¹², organohořečnaté Grignardovy sloučeniny byly předmětem

výzkumu Kumady a Tamaa, ve stejném roce nezávisle na sobě publikovali svůj výzkum s těmito sloučeninami také Corriu a Masse¹³. Organochromnaté sloučeniny zúčastňující se kaplingových reakcí zkoumali Nozaki a Hiyama, metodu později rozšířil Kishi¹⁴. Organolithnými sloučeninami se zabýval Murahashi¹⁵, organoměďnaté sloučeniny používal Normant¹⁶ a mnoho dalších.¹⁷

druh kaplingu	rok	reaktant A	reaktant B	katal.	aditivum
Kumada-Tamao	1972	R-MgBr	Ar-X	Ni/Pd	-
Murahashi	1975	Ar-Li	R-CH=CH-X	Pd	-
Negishi	1976	R-CH=CH-ZnX	Ar-X; R-HC=CH-X	Pd/Ni	-
Negishi	1977	R-CH=CH-ZrX	Ar-X; R-CH=CH-X	Ni	-
Negishi	1977	R-CH=CH-AlR ₂	Ar-X; R-CH=CH-X	Pd/Ni	-
Nozaki-Hiyama-Kishi	1977	R-CHO	R-X	Cr ^{II} , Ni	-
Stille	1978	R-SnR ₃	R-X, R(C=O)-X	Pd	-
Suzuki-Miyaura	1979	R-B(OR) ₂	Ar-X	Pd	báze
Normant	1981	R-CH=CH-Cu	R-CH=CH-X		-
Tamao-Kumada	1988	R-SiF ₅	Ar-X	Pd	báze
Hiyama-Hatanaka	1988	R-SiR ₃	Ar-X	Pd	báze
Heck	1972	R-C=CH ₂	Ar-X; R-CH=CH-X	Pd	báze
Sonogashira	1975	R-C≡CH	Ar-X; R-CH=CH-X	Pd	báze, CuI

Tabulka 1: Přehled novodobých C-C kaplingových reakcí. X=Br, Cl, I, OTf, OTs, OPO(OEt)₂; Ar=aryl; R=alkyl.

Místo organokovové sloučeniny lze spojování provádět s alkeny, jak ukázal Heck¹⁸ nebo s alkyny, jak prvně popsal Sonogashira¹⁹. Různí se také použití tranzitního kovu pro katalýzu reakce. Nejstarší publikace popisují používání mědi a niklu, postupně se přidalo

palladium, které se využívá nejvíce, používá se však i železo, kobalt, mangan, platina, rhodium, ruthenium či rhenium a v poslední době se velmi rozvíjí katalýza zlatem.²⁰

Mechanismus C-C kaplingu katalyzovaný kovovou sloučeninou se skládá ze tří procesů: 1. oxidativní adice elektrofilní vazby uhlík–heteroatom na nízkovaleนต์ní katalyzátor tranzitního kovu, 2. transmetalace nebo nahrazení heteroatomové odstupující skupiny nukleofilním partnerem a 3. reduktivní eliminace za tvorby nové C-C vazby. Oxidativní adice probíhá pomaleji při použití C(sp³) elektrofilů narozdíl od (sp²) a (sp) analogů. Pd-komplexy podporují tento krok jako S_N2 substituci, Ni a Fe katalyzátory naopak spíše jako radikálovou substituci. Palladiové katalyzátory jsou méně reaktivní a proto představují vhodný výběr pro kaplingové reakce (organolithné a organohořečnaté sloučeniny jsou limitovány výběrem vhodných odstupujících skupin a kompetitivní výměnou kov-halogen za vzniku homoproduktů kaplingu, katalýza nikelnatými sloučeninami je znevýhodněna stereochemickými směsmi výchozích alkenylhalogenidů).² Oxidativní adice s alkyly-elektrofilů vede k tvorbě homokaplingových produktů, kdežto β eliminace vodíku dává vzniknout vícero možným produktům.

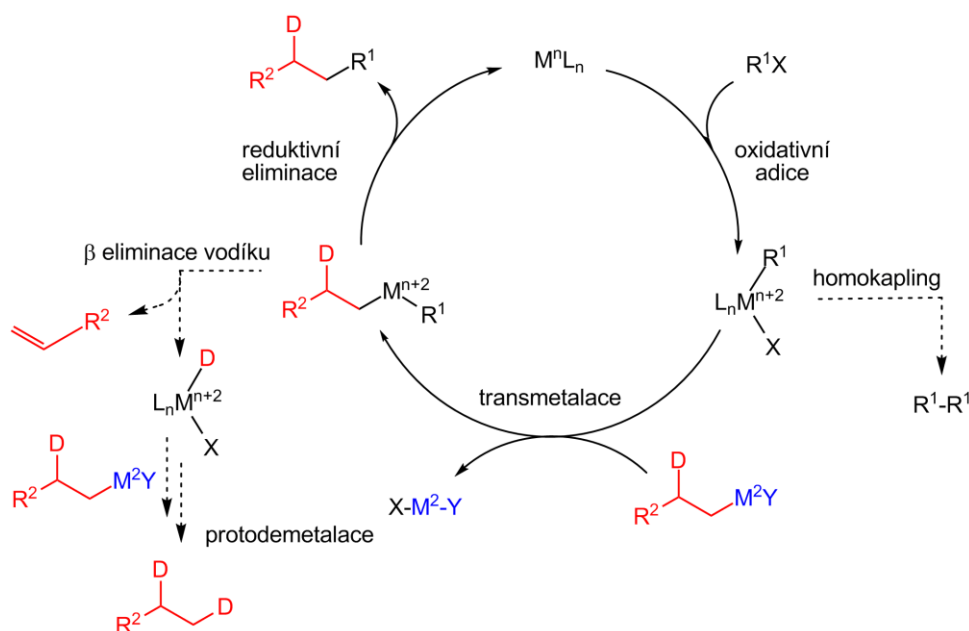


Schéma 1: Obecný mechanismus kaplingové reakce kovových katalyzátorů. n=oxidační stav; Mⁿ=Pd, Fe, Ni; R¹=alkenyl, alkynyl, alkyl; X=Br, Cl, I, OTf, OTs, OPO(OEt)₂; M²=Zn, B, Mg, Sn, Si, In; Y=halogenid, alkyl; R²=alkyl.²¹

1.2 Oxidativní kapling naftolů

Oxidativní kapling arylových sloučenin katalyzovaný tranzitním kovem (zejména mědí, železem, vanadem, manganem či titanem),^{22a-f} je jedním z nejdůležitějších procesů v organické syntéze. Pro přípravu 2,2'-disubstituovaných 1,1'-binaftylů, ligandů pro enantioselektivní syntézu, je zejména důležité oxidativní C-C spojování.²³⁻²⁴ Příprava BINOLů (2,2'-dihydroxy 1,1'-binaftylů) a jejich derivátů se obvykle provádí jak se stechiometrickým množstvím kovu, tak i s katalytickým množstvím, a většinou vzniká racemická směs, kterou je nutno rozdělit na enantiomery.²⁵ Hlavním cílem se proto v dnešní době stává příprava enantiomerně čistých binaftylů a jejich derivátů.

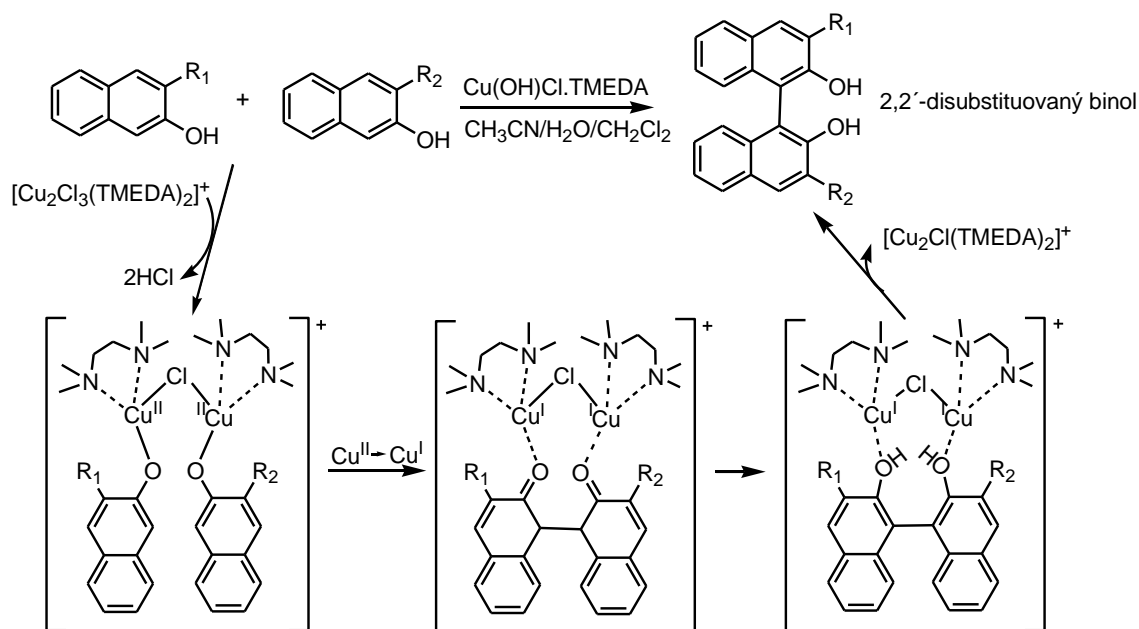


Schéma 2: Mechanismus kaplingu naftolů katalyzovaný binukleárním komplexem mědi.

Navržený mechanismus kaplingu naftolů katalyzovaný chirálním komplexem obsahujícím dvě centra kovu (měď, železo nebo vanad) je založen na tvorbě komplexu mezi katalyzátorem a dvěma molekulami naftolu (Schéma 2 s použitím mědi). Alternativní mechanismus kaplingu naftolů zprostředkovaný mononukleárním komplexem tranzitního kovu je odlišný, přičemž předpokládá tvorbu volného radikálu z naftolu nebo radikálu navázaného na kov. Takto vzniklý radikál poté reaguje s další molekulou naftolu z reakční směsi. Z experimentů mědi katalyzového C-C spojování naftolů v plynné fázi ovšem vyplývá, že různé komplexy kovu a naftolu nereagují s molekulami citlivými na uhlíkové

radikály. Experimenty proto naznačují velmi nízkou reaktivitu komplexů s jedním atomem mědi vůči neaktivní molekule naftolu.

Schéma 3 shrnuje obecné mechanismy, u nichž hraje klíčovou roli tranzitní kov jako elektron akceptor. Pro generování reaktivních specií, které se účastní kaplingu, existují čtyři různé cesty. První mechanismus zahrnuje rekombinaci dvou naftoxy radikálů a je často považován za nejméně důležitý kvůli nízké koncentraci volných radikálů v roztoku. Druhý mechanismus rekombinace kationtu a aniontu také není příliš často uvažován, jelikož předpokládá nestabilní α -karbonyl karbeniový iont jako intermediát. Třetí mechanismus zahrnuje kapling naftoxy radikálu s naftolem, a čtvrtý s aniontem, obě cesty ukazují pravděpodobnější průběh, protože se tvoří „open-shell“ intermediáty. V přítomnosti redox aktivní kovové sloučeniny jsou některé mechanismy navržené ve Schématu 3 propojeny s ostatními jedoelektronovým přenosem (SET) mezi kovem a naftolátovým ligandem.²⁶

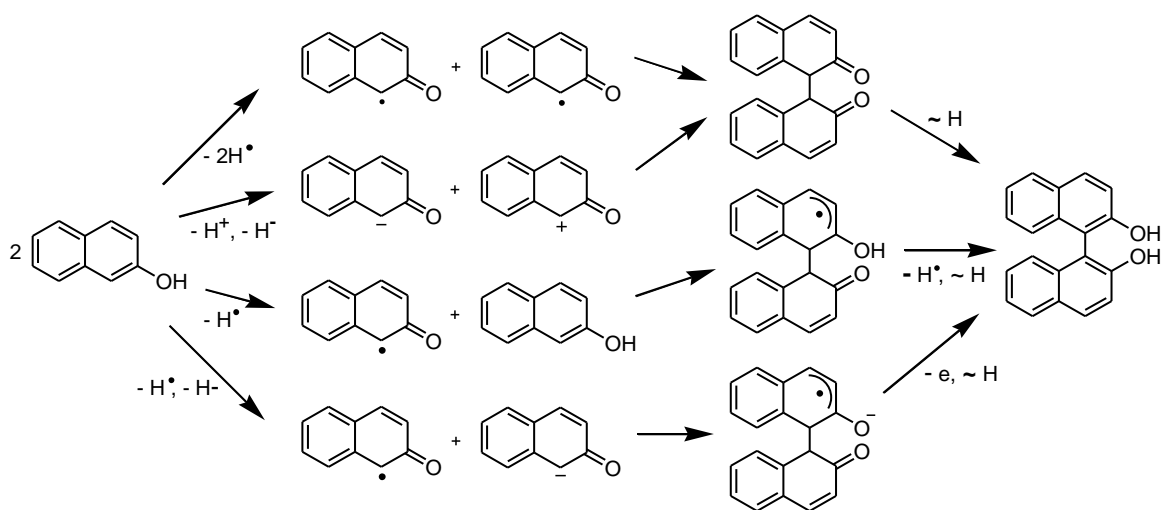


Schéma 3: Navrhované mechanistické přístupy pro C-C spojování dvou 2-naftolů.

V literatuře je mechanismus mědi katalyzovaného zkříženého kaplingu směsí naftolů popsán různě. Hovorka a Závada²⁷ navrhuje mechanismus s volnými naftoxy radikály a mononukleárními nebo binukleárními klastry mědi. Smrčina a kol.²⁸ objevili závislost selektivity zkřížených kaplingových reakcí naftolů na stabilitě naftoxy radikálů. Přímé zapojení mědi uvažují až pro vysvětlení chirální indukce, přičemž je klíčová koordinace bidentátních chirálních diaminových bazí na atom/y mědi. Kozłowski a kol.²⁹

studovali mechanismus pro molekuly naftolu, které nesou na uhlíku C3 další koordinující funkční skupinu. Navrhují kapling mezi volným naftolem a mononukleárním komplexem mědi s koordinovanou bidentátní chirální diaminovou bází a bidentátní naftolovou molekulou. Stejnou tvorbu komplexu bidentátní chirální diaminové báze a bidentátního naftolu navrhuje Nakajima a kol.³⁰. A konečně také Gao a kol.³¹ popisují mechanismus, avšak s použitím polydentátní Shiffovy báze makrocyclu jako ligandu, který podporuje C-C spojování přes binukleární přemostěný klastr mědi.

Mechanismus kaplingu naftolů katalyzovaný mědí byl již studován také v plynné fázi. Roithová a Schröder ve své práci³² ukazují, že stabilita klastrů mědi v plynné fázi závisí na protiiontu. Slabě vázané protiionty (např. NO_3^-) neposkytují stabilní dinukleární komplexy mědi, kapling tedy nepodporují. Lépe vázající protiionty jako Cl^- a Br^- poskytují stabilní dinukleární komplexy mědi a tím podporují kapling. Další modelová studie mechanismu kaplingu Roithové a Milka³³ ukazuje reakci mezi dvěma naftolovými molekulami katalyzovanou komplexem $\text{Cu}(\text{OH})\text{Cl}\cdot\text{TMEDA}$, která probíhá mechanismem založeným na ad hoc tvorbě binukleárních klastrů v reakční směsi, přičemž obě molekuly naftolů jsou koordinovány na vlastní centrum kovu a tím jsou obě aktivovány pro kaplingovou reakci. Tyto binukleární komplexy mohou být identifikovány pomocí hmotnostní spektrometrie. Unimolekulární reaktivita ukazuje, že v daných binukleárních klastrech dochází k C-C spojování. Výtěžek reakce může být zlepšen výběrem lépe se vázajícího protiiontu nebo použitím rozpouštědla podporujícího vznik klastrů. Studie podpořená teoretickými výpočty ukazuje C-C spojování dvou naftoxy jednotek jako exotermickou reakci, na rozdíl od C-O kaplingu a O-O kaplingu, které probíhají endotermicky a tedy energeticky nevýhodně.

1.3 Hmotnostní spektrometrie

Tato práce je zaměřena na studium mechanismů zkřížených kaplingových reakcí v plynné fázi. Byla k tomu využita metoda hmotnostní spektrometrie a použitým zdrojem ionizace byl elektrosprej (ESI). Většina experimentů byla měřena na Finnigan LCQ Deca XP hmotnostním spektrometru s iontovou pastí od firmy Thermo Fisher Scientific. Příklad uspořádání tohoto přístroje zobrazuje Schéma 4.

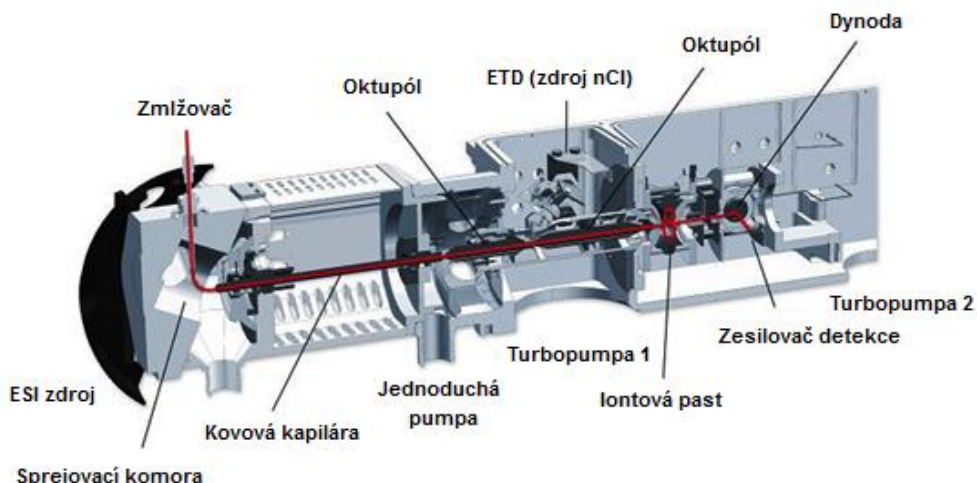


Schéma 4: Schéma hmotnostního spektrometru s iontovou pastí a ionizací elektrosprejem.

Zředěný roztok vzorku (obvykle o koncentraci řádově $10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) je pomocí sprejovací jednotky (používaný průtok $3 \mu\text{l} \cdot \text{min}^{-1}$) přiváděn kapilárou, na kterou je vloženo napětí 4,5 kV, do iontového zdroje. Zde se pomocí zmlžovacího plynu (dusík) a vyhřívání vnitřní kovové kapiláry (150°C) rozpráší na kapičky, nesoucí velké množství nábojů. Kapičky se dále smršťují, dělí a desolvatují, náboj naopak roste. Při určité velikosti a náboji kapiček převládou odpuzivé elektrostatické síly nad povrchovým napětím kapiček a dojde k tzv. coulombické explozi a vzniku volných nabitých molekulových iontů. Ty jsou poté přitahovány k ústí vyhřívané kapiláry a prochází dovnitř spektrometru (Schéma 5). Vše probíhá za atmosférického tlaku.³⁴⁻³⁵

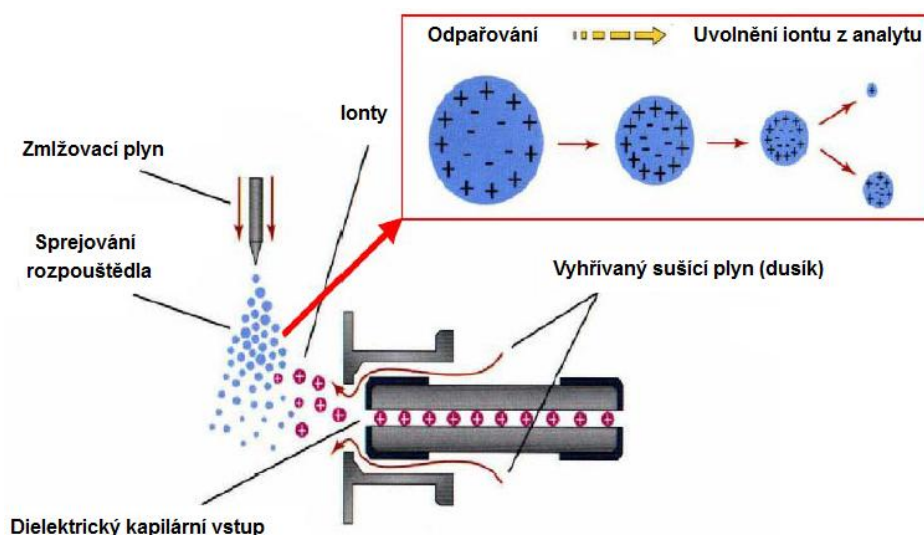


Schéma 5: Ionizace elektrosprejem, vznik nabitých iontů z roztoku.

Transfer iontů k analyzátoru zajišťují dva oktupóly. Ionty jsou vedeny do iontové pasti (ion trap, Schéma 6), která slouží pro zachycení (trapping) iontů pomocí helia při tlaku asi 2×10^{-5} Torr a jejich fragmentaci při CID experimentech. Vzniklé dceřinné ionty jsou následně přiváděny na elektronový zesilovač, kde jsou detekovány. Excitace napětí na koncové elektrodě v pasti byla používána pro indukci kolizí izolovaných iontů s heliem, pro tzv. CID experimenty. Kolizní energie byla modifikována vždy pro každý hmotnostně vybraný iont a je uváděna v procentech jako tzv. nominální kolizní energie - NCE.³⁶

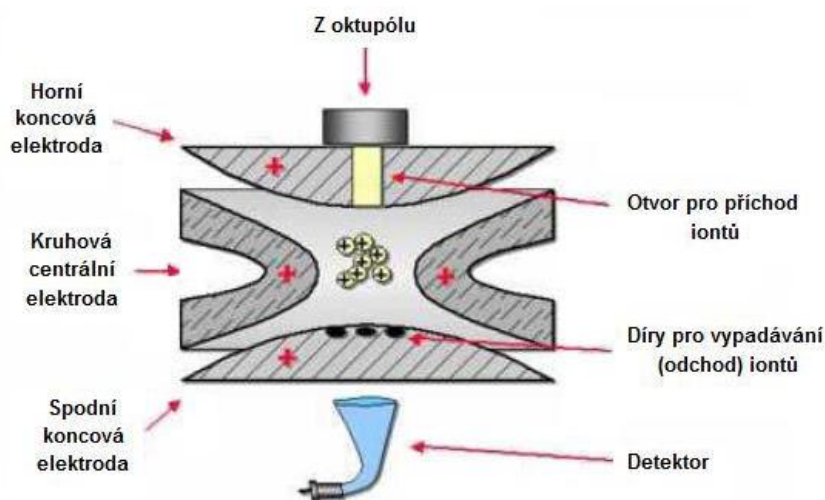
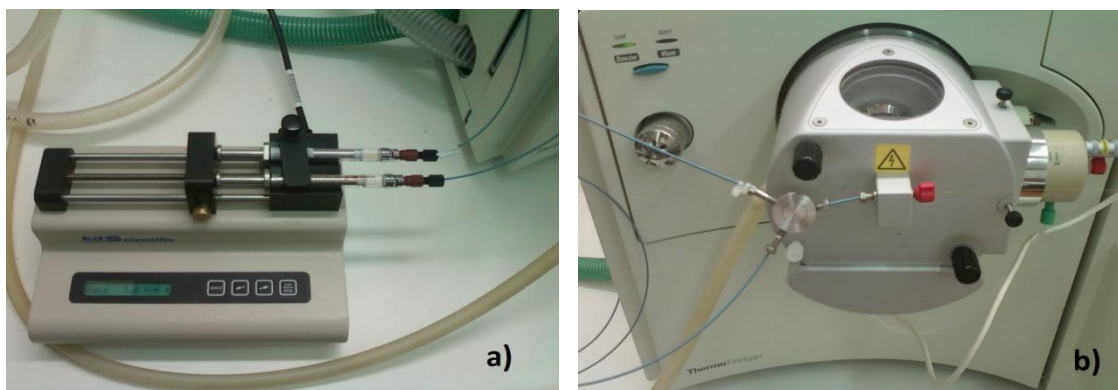


Schéma 6: Uspořádání iontové pasti, uvnitř pasti je helium pro termalizaci a fragmentaci iontů.

V průběhu měření spekter bylo usouzeno, že zkoumaná kaplingová reakce mezi naftolem a katalyzátorem probíhá již ve stříkačce, pro další měření bylo proto použito „rozdvojky“ a roztoky naftolu a katalyzátoru se přiváděly zvlášť, ke styku došlo až těsně před vstřikem do iontového zdroje (Obrázek 1).



Obrázek 1: a) Použití dvou stříkaček pro samostatné pumpování roztoku naftolu a katalyzátoru. b) Použití „rozdvojky“ přivádějící roztoky do iontového zdroje odděleně.

Část experimentů byla měřena na starším typu hmotnostního spektrometru s iontovou pastí Finnigan LCQ Deca, který má stejné uspořádání i zdroj ionizace. Některé experimenty pro srovnání byly navíc změřeny na hmotnostním spektrometru Synapt G2 s iontovou mobilitou (IMS) a průletovým analyzátozem (TOF) od firmy Waters Gesellschaft m.b.H. (Schéma 7).

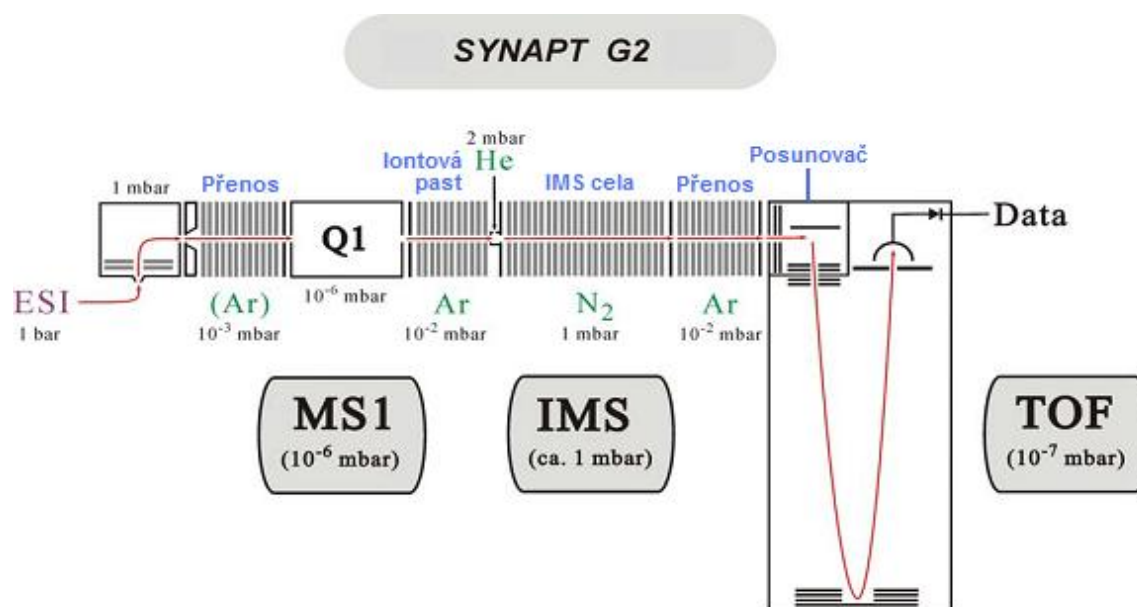


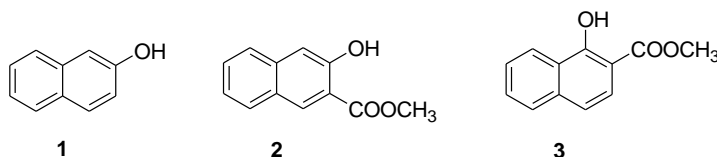
Schéma 7: Schéma hmotnostního spektrometru Synapt G2.

2. CÍLE PRÁCE

Tato práce se zabývá studiem mechanismů zkřížených kaplingových reakcí naftolů a jejich derivátů zprostředkovaných měďnatou solí v plynné fázi pomocí hmotnostní spektrometrie s elektrosprejovou ionizací. Cílem je prozkoumat selektivitu kaplingových reakcí jednotlivých derivátů naftolu a určit preferenci vzniku homo- nebo heteroproduktů. Zároveň se snaží zachytit reakční intermediáty a přiblížit reakční mechanismus C-C spojování v plynné fázi a porovnat ho s mechanismem reakce probíhající v roztoku, již popsáným v literatuře.

3. VÝSLEDKY A DISKUSE

V této práci jsem se zaměřila na studium mechanismů kaplingové reakce v plynné fázi. Pro studium byl vybrán 2-naftol (**1**) a jeho různě substituované deriváty (Obrázek 2). Pro zjednodušení dále nazývám anionty všech studovaných molekul naftoláty, tedy (**1**-H)⁻, (**2**-H)⁻, (**3**-H)⁻. Neutrální molekuly budou nazývány naftol **1**, resp. naftoát **2** a **3** (jedná se o hydroxy deriváty esterů naftoové kyseliny).



Obrázek 2: Studované molekuly: 2-naftol (**1**), methyl-3-hydroxy-2-naftoát (**2**), methyl-1-hydroxy-2-naftoát (**3**).

3.1 Tvorba klastrů katalyzátoru

3.1.1 Mononukleární klastry katalyzátoru

Katalyzátor Cu(OH)Cl·TMEDA byl sprejován v acetonitrilu, jelikož v něm tvořil velké množství klastrů mědi - mononukleárních, binukleárních i vyšších (Schéma 8). Rozpustnost v dalších používaných rozpouštědlech byla též dobrá, ve spektru však většinou převažovaly jen mononukleární klastry a intenzita vyšších klastrů byla velmi nízká. Rozpustnost naftolu **1** ve vodě je nízká a prvotním záměrem bylo sprejovat roztok katalyzátoru a naftolů ve stejném rozpouštědle. Methanol byl záměrně vynechán, protože methanolát se váže k mědi silněji než naftoát a tudíž komplexy naftoátu jsou velmi obtížně pozorovatelné.

Výběr katalyzátoru byl učiněn s ohledem na přítomnost dusíkového ligandu TMEDA, který se koordinuje na centrum mědi a tím zeslabuje vazbu mezi mědí a naftoátovým ligandem a také proto, že TMEDA podporuje tvorbu komplexů a tím urychluje kaplingovou reakci.³⁰

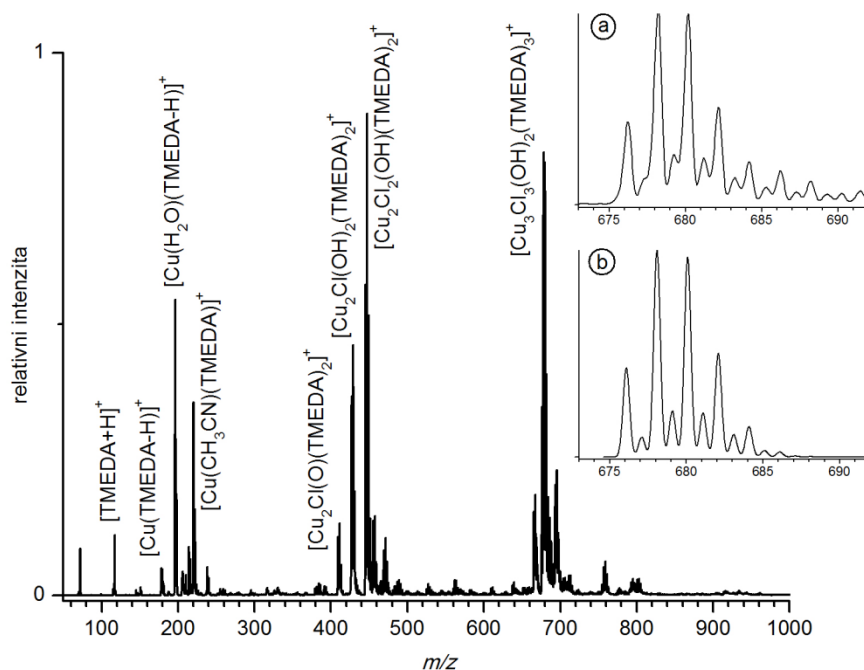


Schéma 8: Zdrojové spektrum katalyzátoru Cu(OH)Cl·TMEDA v acetonitrilu. Malý graf ukazuje a) experimentální a b) teoretické izotopické rozdělení klastru $[\text{}^{63}\text{Cu}_3\text{}^{35}\text{Cl}_3(\text{OH})_2(\text{TMEDA})_3]^+$ (m/z 676).

CID měření mononukleárního klastru $[\text{Cu}(\text{TMEDA-H})]^+$ (m/z 178) zobrazené na Schématu 9 ukazuje jako dominantní ztrátu neutrální molekulu mědi $\Delta m/z = 63$, což odpovídá přirozeně se vyskytujícímu stabilnímu izotopu mědi s nejvyšším relativním zastoupením. Další ztráta $\Delta m/z = 28$ pravděpodobně patří fragmentaci izobarické nečistoty.

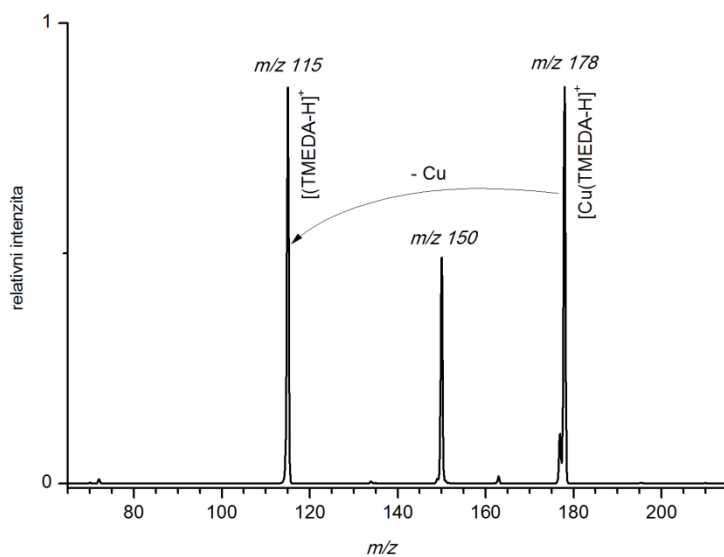


Schéma 9: CID spektrum klastru $[\text{}^{63}\text{Cu}(\text{TMEDA-H})]^+$ (m/z 178) při 23 % kolizní energii.

3.1.2 Binukleární a vyšší klastry katalyzátoru

CID experimenty s binukleárními a vyššími klastry katalyzátoru ukazují odlišné chování mědi. V případě binukleárního klastru $[\text{Cu}_2\text{Cl}(\text{TMEDA})]^+$ (m/z 277) se obě mědi v oxidačním čísle +I vážou k elektronegativnímu prvku (chlór) a eliminují se jako CuCl, nebo CuH jak ukazuje Schéma 10. Vodík pro tuto vazbu se uvolňuje z ligandu TMEDA, který je ve spektru vidět deprotonovaný (čehož lze dosáhnout při skenování zdrojového spektra při použití tvrdých podmínek ionizace).

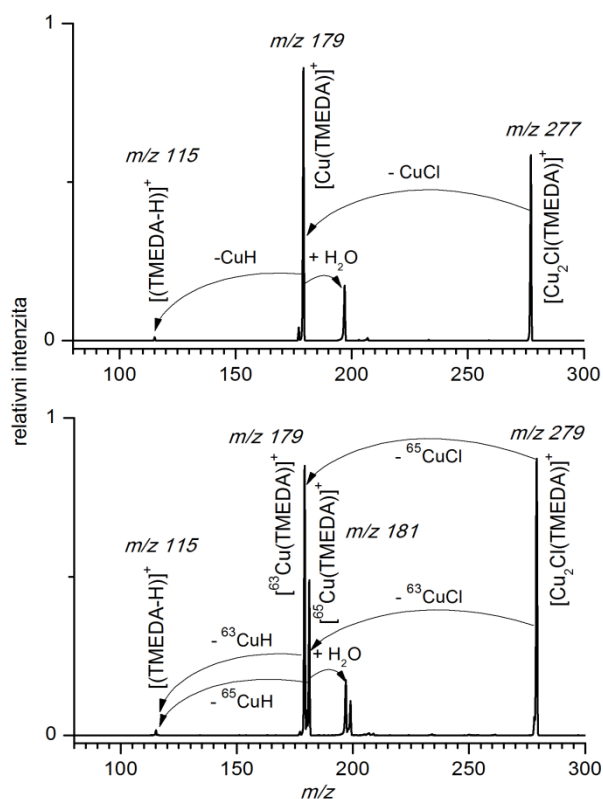


Schéma 10: CID spektrum klastru $[\text{}^{63}\text{Cu}_2\text{}^{35}\text{Cl}(\text{TMEDA})]^+$ (m/z 277) a jeho izotopického píku s m/z 279, oba při 26 % kolizní energii.

U binukleárního klastru $[\text{Cu}_2\text{Cl}_2(\text{OH})(\text{TMEDA})_2]^+$ (m/z 445) je situace o něco složitější. CID spektrum na Schématu 11 ukazuje velké množství fragmentací, ionty s hmotou m/z 445 eliminují HCl, HClO a CH_3OCl a ligand TMEDA s následnou eliminací CuCl_2 , jedná se tedy o měď v oxidačním stavu +II.

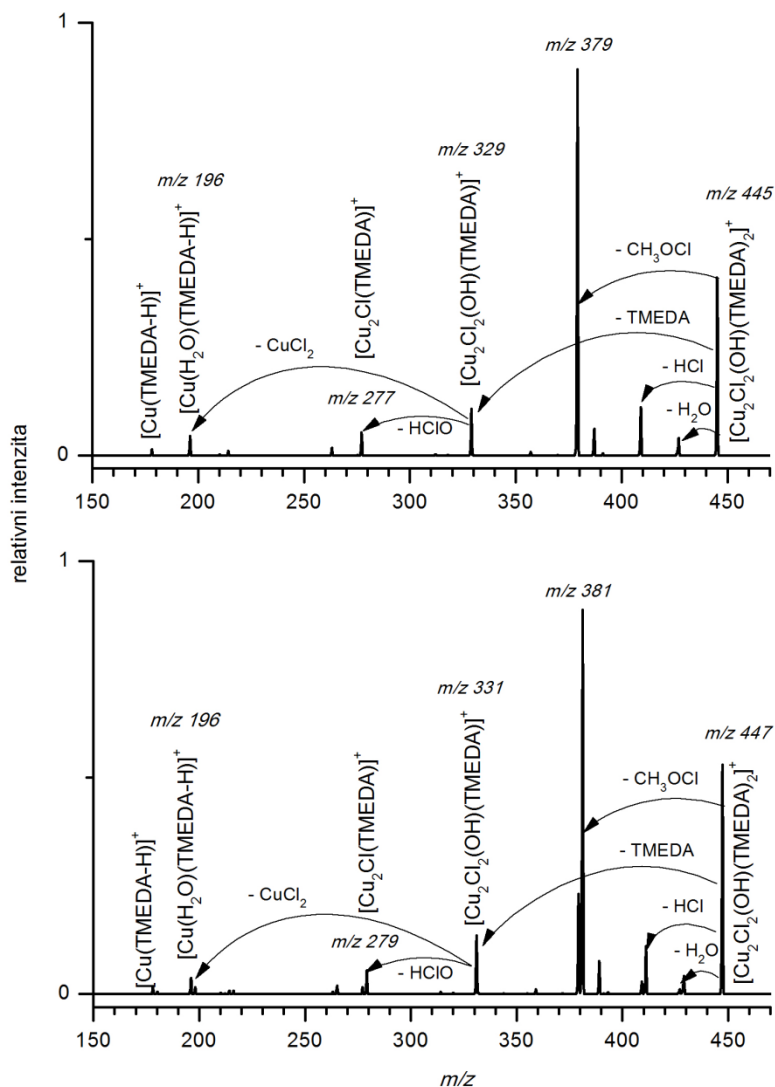


Schéma 11: CID spektrum klastru $[^{63}\text{Cu}_2^{35}\text{Cl}_2(\text{OH})(\text{TMEDA})_2]^+$ (m/z 445) a jeho izotopického píku s m/z 447, oba při 24 % kolizní energie.

Posledním studovaným klastrem katalyzátoru byl trinukleární klastř $[\text{Cu}_3\text{Cl}_3(\text{OH})_2(\text{TMEDA})_3]^+$ (m/z 676), jehož izotopický pík může být zaměňován s komplexem naftolu $[(1-\text{H})_2\text{Cu}_2\text{Cl}(\text{TMEDA})_2]^+$ (m/z 679). V tomto případě se podařilo změřit CID spektrum klastř bez izobarických nečistot, jeho fragmentační kanály jsou stejné jako u předchozího binukleárního klastř: eliminace ligandu TMEDA, následovaná odštěpením CuCl_2 . I v tomto klastř má měď oxidační číslo +II (Schéma 12).

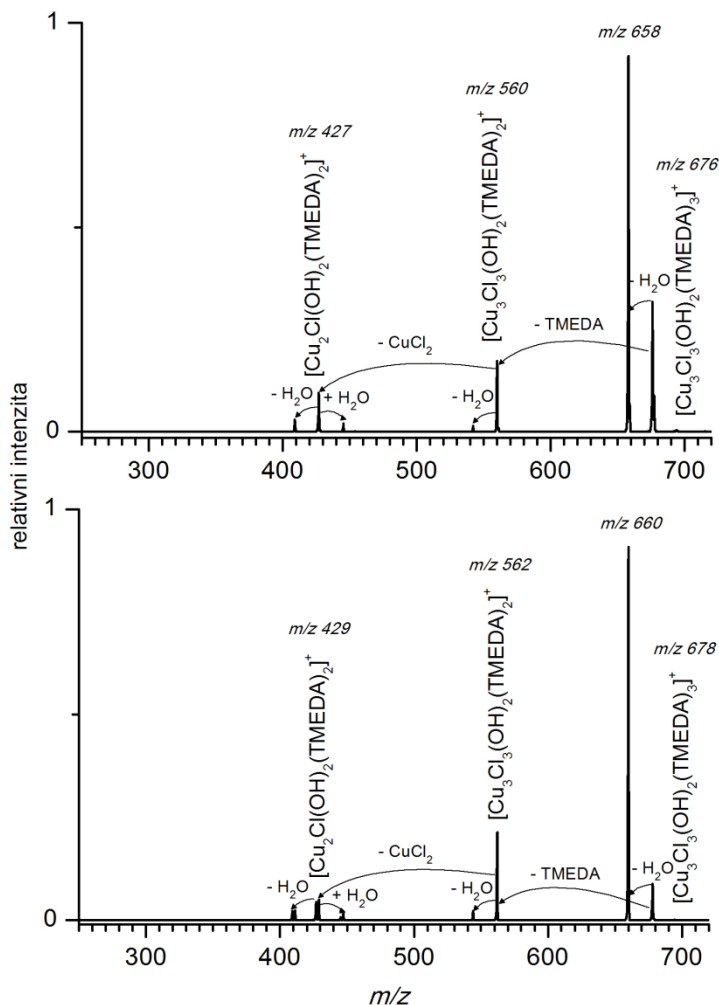


Schéma 12: CID spektrum klastru $[^{63}\text{Cu}_3^{35}\text{Cl}_3(\text{OH})_2(\text{TMEDA})_3]^+$ (m/z 676) a jeho izotopického píku s m/z 678, oba při 16 % kolizní energie.

3.2 Mononukleární komplexy naftolů

3.2.1 Mononukleární komplexy naftolu 1

Měření naftolu **1** (bez elektron-odtahující skupiny) probíhalo velmi obtížně. Bylo nutno najít správné optimalizované podmínky měření, použít vhodný poměr koncentrací obou výchozích roztoků a nakonec najít i vhodnou směs rozpouštědel pro sprejování reakční směsi. Ve zdrojovém spektru naftolu **1** a katalyzátoru ve směsi acetonitrilu a dichlormethanu (Schéma 13) je vidět velké množství klastrů katalyzátoru s rozpouštědly,

ale i mononukleární a binukleární komplexy naftolu s mědí. Reakce a tvorba C-C vazby proběhla vždy příliš rychle a nikdy se nepodařilo zachytit reakční intermediát – komplex $[(1-H)_2Cu_2Cl(TMEDA)_2]^+$ (m/z 679) a obtížně probíhalo také generování mononukleárního komplexu $[(1-H)Cu(TMEDA)]^+$ (m/z 322).

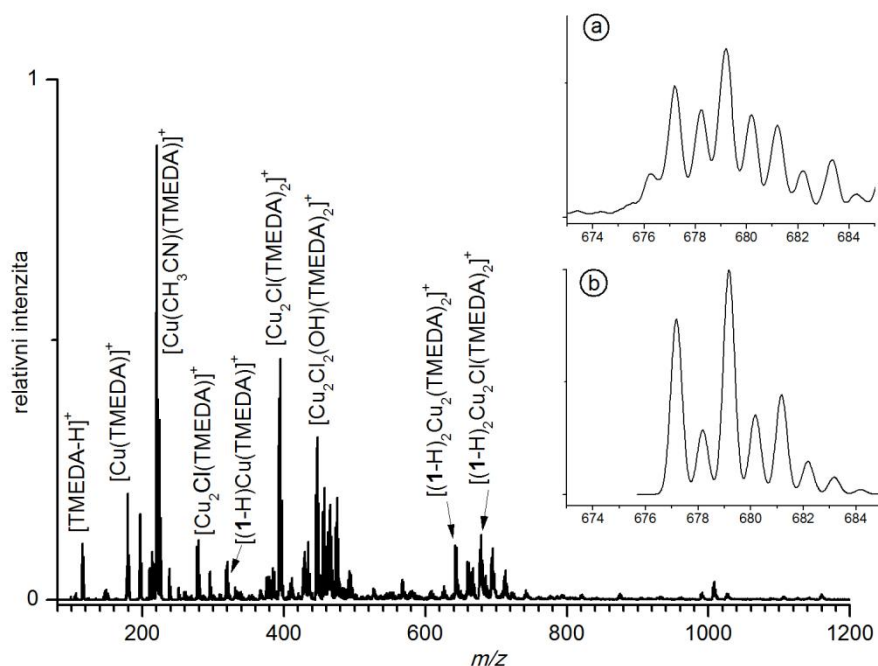


Schéma 13: Zdrojové spektrum naftolu **1** a katalyzátoru ve směsi acetonitrilu a dichlormethanu, sprejováno ze dvou stříkaček. Malý graf ukazuje a) experimentální a b) teoretické izotopické rozdělení komplexu $[(1-2H)_2^{63}Cu_2^{35}Cl(TMEDA)_2]^+$ (m/z 677).

CID měření mononukleárního komplexu $[(1-H)Cu(TMEDA)]^+$ (m/z 322) na Schématu 14 ukazuje dominantní ztrátu naftoxy radikálu $(1-H)^\bullet$. Ztráta ligandu TMEDA není vůbec pozorována, jelikož vazebná energie dusíkaté báze, která je bidentátním ligandem, k mědi je větší než energie nutná pro přenos elektronu z naftolátu na měď a odštěpení naftoxy radikálu.³⁷

Ve spektru je vidět ještě velmi intenzivní pík o m/z 281, který odpovídá ztrátě hmoty $\Delta m/z = 41$. Pravděpodobně se jedná o ztrátu acetonitrilu z izobarické nečistoty.

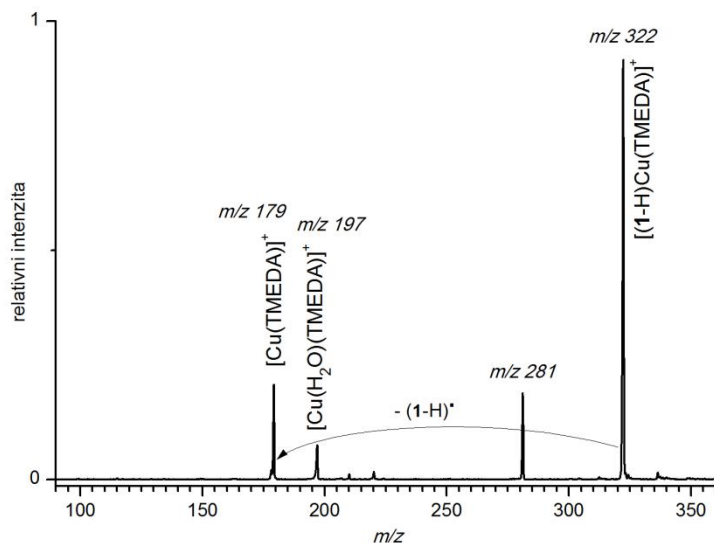


Schéma 14: CID spektrum komplexu $[(1-H)^{63}\text{Cu}(\text{TMEDA})]^+$ (m/z 322) při 21 % kolizní energie.

3.2.2 Mononukleární komplexy naftoátu **2**

Naftoát **2** nese elektron-odtahující karboxymethylovou skupinu v pozici *ortho* k hydroxylové skupině, takže se obě tyto skupiny mohou vázat k mědi. Karboxymethylová skupina navíc zpomaluje kaplingovou reakci, jak je zřejmé z kinetické analýzy kaplingu v roztoku (navrhovaný mechanismus ve Schématu 2). Tímto měřením lze tudíž zachytit reakční intermediáty, na rozdíl od měření naftolu, kdy zachytíme již jen produkt reakce – BINOL.

Zdrojové spektrum naftoátu **2** a katalyzátoru v acetonitrilu ukazuje velké množství komplexů naftoátu **2** s mědí, dominantní je komplex $[(2-H)\text{Cu}(\text{TMEDA})]^+$ (m/z 380), který se tvoří okamžitě po nástřiku roztoků a je velmi stabilní (Schéma 15).

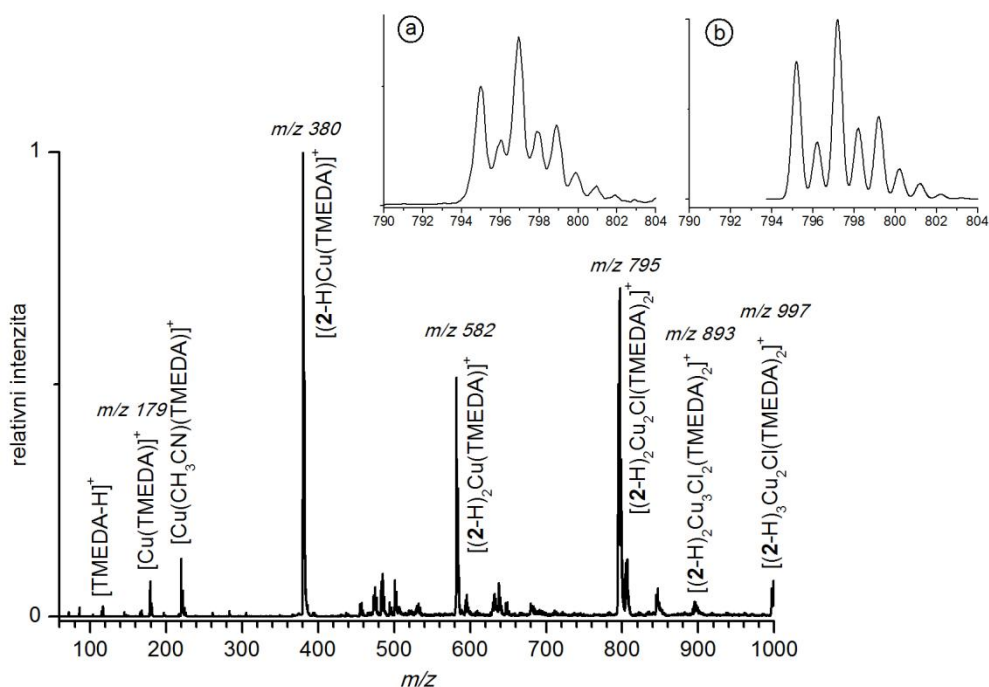


Schéma 15: Zdrojové spektrum naftoátu **2** a katalyzátoru v acetonitrilu, sprejováno ze dvou stříkaček. Malý graf ukazuje a) experimentální a b) teoretické izotopické rozdělení komplexu $[(2-H)_2^{63}Cu_2^{35}Cl(TMEDA)_2]^+$ (m/z 795).

CID spektrum komplexu $[(2-H)Cu(TMEDA)]^+$ (m/z 380) na Schématu 16 ukazuje dominantní ztrátu neutrální molekuly naftoátu **2** (pík s m/z 178). Eliminaci radikálu $(2-H)^\bullet$

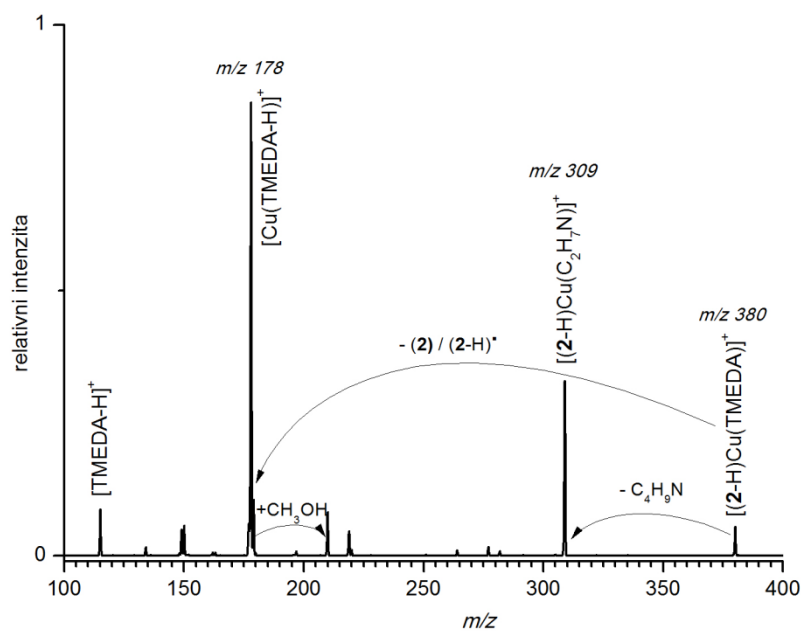


Schéma 16: CID spektrum komplexu $[(2-H)^{63}Cu(TMEDA)]^+$ (m/z 380) při 30 % kolizní energii.

(pík s m/z 179) je vidět pouze při vyšších kolizních energiích, což je rozdíl oproti ztrátě radikálu při měření naftolu **1**. I když je naftoát **2** díky své karboxymethylové skupině lepším ligandem pro vaznost k mědi než je naftol **1**, stále je ligand TMEDA k mědi silněji vázán. V tomto případě se neeliminuje jako celek, dochází pouze k odštěpení jeho části ($\Delta m/z = 71$, ztráta C_4H_9N).

Zásadní rozdíl mezi mononukleárními komplexy naftolátů $(\mathbf{1-H})^-$ a $(\mathbf{2-H})^-$ je tedy v eliminaci $(\mathbf{1-H})^-$ radikálu spojeného s jednoelektronovou redukcí mědi. Tento proces je u komplexu $(\mathbf{2-H})^-$ téměř zcela potlačen a k fragmentaci dochází za přenosu protonu z ligandu TMEDA a odštěpení neutrální molekuly **2**.

3.2.2 Mononukleární komplexy naftoátu **3**

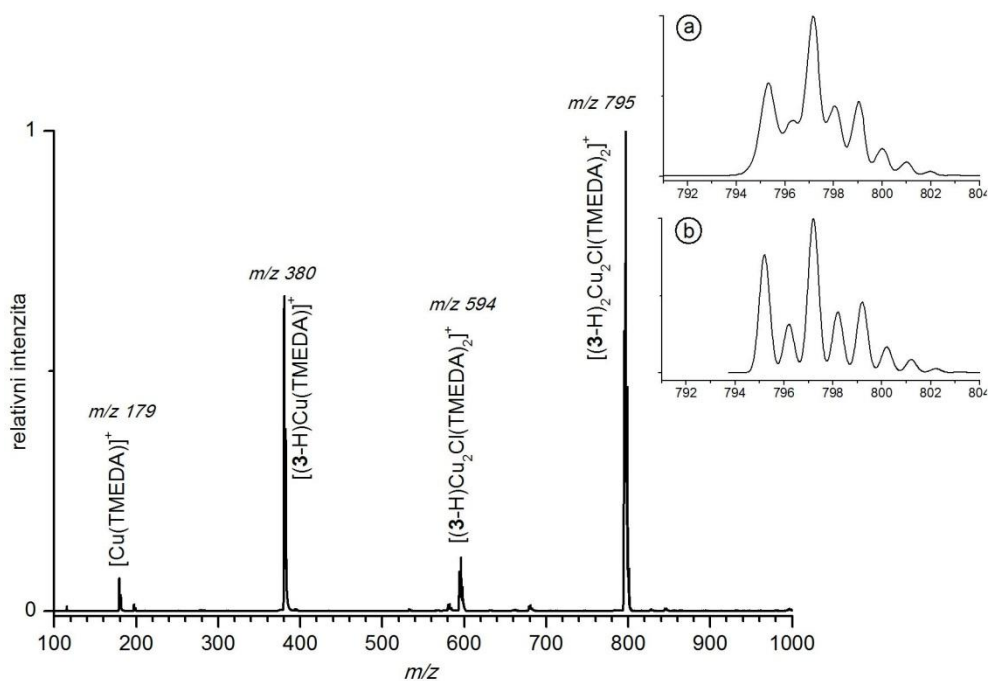


Schéma 17: Zdrojové spektrum naftoátu **3** a katalyzátoru v dichlormethanu, sprejováno ze dvou stříkaček. Malý graf ukazuje a) experimentální a b) teoretické izotopické rozdělení komplexu $[(3-H)_2^{63}Cu_2^{35}Cl(TMEDA)_2]^+$ (m/z 795).

Také naftoát **3** nese elektron-odtahující karboxymethylovou skupinu v pozici *ortho* k hydroxylové skupině, proto se obě tyto skupiny mohou vázat k mědi. Hydroxylová skupina ale blokuje uhlík C1, na kterém za normálních podmínek probíhá C-C spojování. Při měření naftoátu **3** tedy lze zachytit pouze reakční intermediáty o stejné hmotnosti jako v případě naftoátu **2**, nedojde však k tvorbě BINOLu.

Zdrojové spektrum naftoátu **3** v dichlormethanu zobrazuje pouze tři dominantní komplexy naftoátu **3** s katalyzátorem: mononukleární $[(\mathbf{3}\text{-H})\text{Cu}(\text{TMEDA})]^+$ (m/z 380) a $[(\mathbf{3}\text{-H})\text{Cu}_2\text{Cl}(\text{TMEDA})_2]^+$ (m/z 594) a binukleární $[(\mathbf{3}\text{-H})_2\text{Cu}_2\text{Cl}(\text{TMEDA})_2]^+$ (m/z 795). To poukazuje na fakt, že komplexace katalyzátoru k naftoátu **3** je omezená a sprejováním nevzniká velké množství různých komplexů jako v případě ostatních studovaných sloučenin (Schéma 17).

Dominantní ztrátou v CID spektru komplexu $[(\mathbf{3}\text{-H})\text{Cu}(\text{TMEDA})]^+$ (m/z 380) na Schématu 18 je neutrální molekula **3** (pík s m/z 178), stejně jako u naftoátu **2**. Eliminaci radikálu $(\mathbf{3}\text{-H})^\bullet$ (pík s m/z 179) je však vidět již při nižších kolizních energiích, stejně jako v případě naftolu **1**. Při stejné kolizní energii NCE = 30 % se eliminuje 85 % radikálu $(\mathbf{3}\text{-H})^\bullet$ oproti 10 % eliminace radikálu $(\mathbf{2}\text{-H})^\bullet$. Také u naftoátu **3** se eliminuje pouze část silně vázaného ligandu TMEDA ($\Delta m/z = 71$, ztráta $\text{C}_4\text{H}_9\text{N}$).

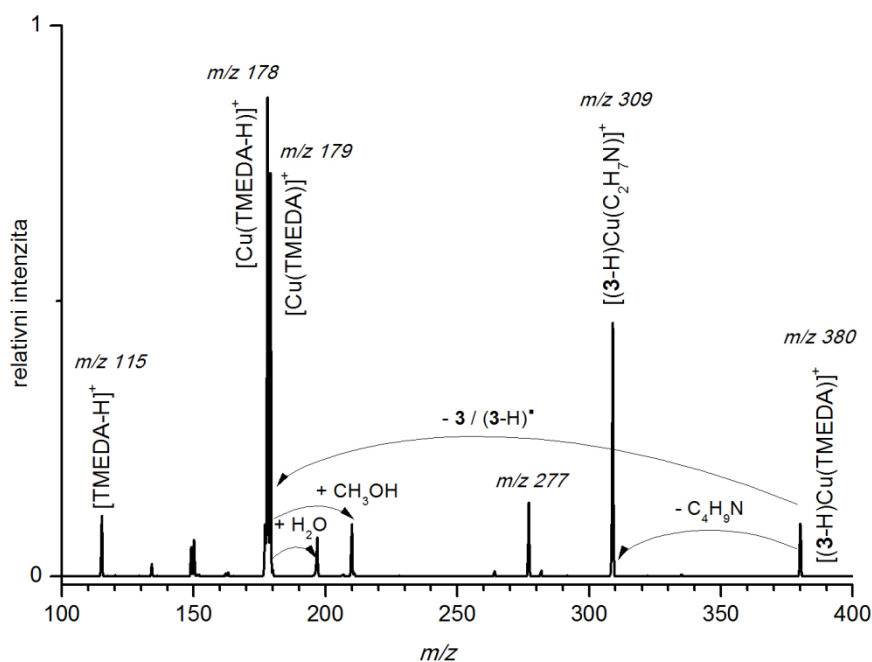
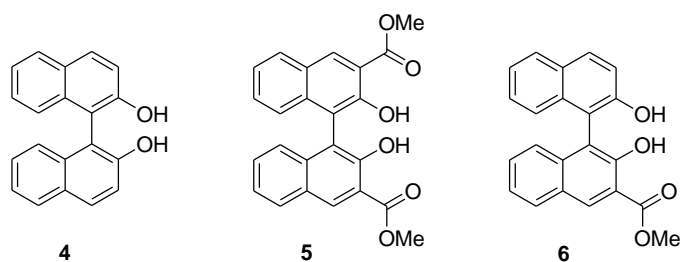


Schéma 18: CID spektrum komplexu $[(\mathbf{3}\text{-H})^{63}\text{Cu}(\text{TMEDA})]^+$ (m/z 380) při 27 % kolizní energie.

Ačkoli jsem očekávala, že eliminace radikálu (**3-H**)[•] bude potlačena jako v případě naftoátu **2**, z měření CID experimentů vyplývá opak. Mononukleární naftolát (**3-H**)⁻ se chová jako mononukleární naftolát (**1-H**)⁻ a eliminace jeho radikálu je spojena s jednoelektronovou redukcí mědi.

3.3 Binukleární a vyšší komplexy naftolů

C-C spojování naftolů v plynné fázi s použitím ESI-MS vedlo k tvorbě BINOLů zobrazených na Obrázku 3. Spíše než o zachycení produktů reakce jsem se snažila zachytit reakční intermediáty – binukleární komplexy naftolu, resp. naftoátu s katalyzátorem. To se ale ne vždy podařilo, reakce totiž i v plynné fázi při sprejování roztoků odděleně probíhá velmi rychle. Tvorba binukleárních komplexů v přítomnosti redoxního systému Cu^I/Cu^{II} usnadňuje proces C-C spojování. Přítomný dusíkový ligand TMEDA se silně váže ke komplexům mědi a naftolu, resp. naftoátu. Koordinace ligandu k mědi stabilizuje její oxidační stupeň +II a tím deaktivuje komplexy pro reakce radikálů. Za současné redukce mědi tak dochází k oxidaci naftolátů a C-C spojování. Tvorba binukleárních komplexů dvou naftolátových jednotek ke dvěma atomům mědi díky snížené reaktivitě naftolátů také usnadňuje kaplingovou reakci.³⁸



Obrázek 3: Studované molekuly: 1,1'-bi-(2-naftol) (**4**), dimethyl-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaftyl-3,3'-dikarboxylát (**5**), methyl-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaftyl-3-karboxylát (**6**).

3.3.1 Binukleární komplexy naftolu 1

Jak jsem již uvedla dříve, měření naftolu **1** nebylo jednoduché a nikdy se nepodařilo zachytit reakční intermediáty. CID spektrum binukleárního komplexu $[(1-2H)_2Cu_2Cl(TMEDA)_2]^+$ (m/z 679) na Schématu 19 přísluší produktu reakce BINOLu avšak s izotopickou hmotou (buď ^{65}Cu nebo ^{37}Cl). Nejedná se tedy o komplex intermediátu, všechny hmoty ve spektru jsou oproti nižšímu izotopickému píku posunuty vždy o $\Delta m/z = 2$ výše. Dominantní ztráta ukazuje eliminaci produktu reakce, u kterého ale došlo k oxidaci. Jedná se tedy o oxidovanou formu BINOLu, kterou budu pro zjednodušení nazývat BINON ($\Delta m/z = 284$). V mnohem menší míře se eliminuje i BINOL ($\Delta m/z = 286$). Jelikož se BINOL může vyskytovat buď v enol formě, nebo v keto formě, v závislosti na druhu použitého katalyzátoru a rozpouštědla, může k oxidaci na BINON docházet snadno.³⁹

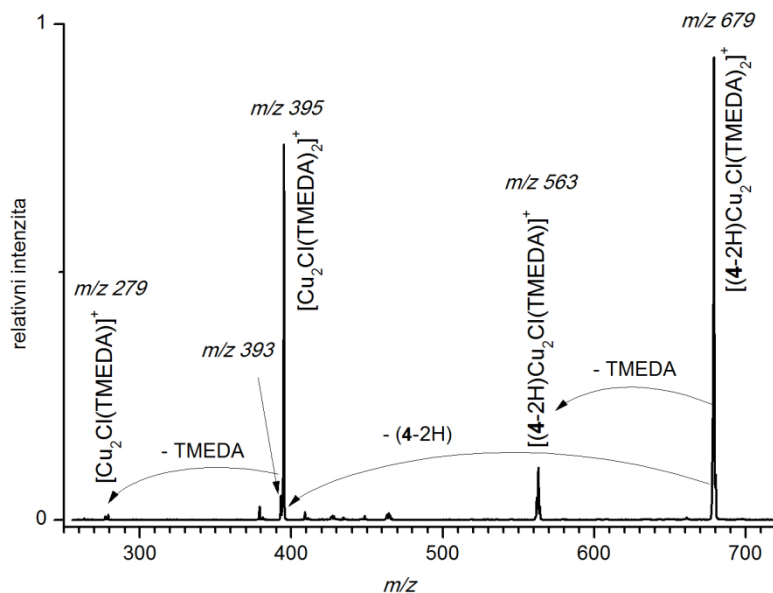


Schéma 19: CID spektrum izotopického komplexu $[(4-2H)Cu_2Cl(TMEDA)_2]^+ \equiv [(1-2H)_2Cu_2Cl(TMEDA)_2]^+$ (m/z 679) při 19 % kolizní energie.

Na Schématu 20 je shrnuta fragmentace komplexu $[(4-2H)Cu_2Cl(TMEDA)_2]^+$, který odpovídá fragmentaci komplexu BINOLu. Lze tedy říci, že produkt kaplingu naftolu **1** (před oxidací na BINON) odpovídá struktuře studovaného BINOLu **4**, v dalším textu bude pro produkt kaplingu používáno nahrazení: $(1-H)_2 \equiv 4$.

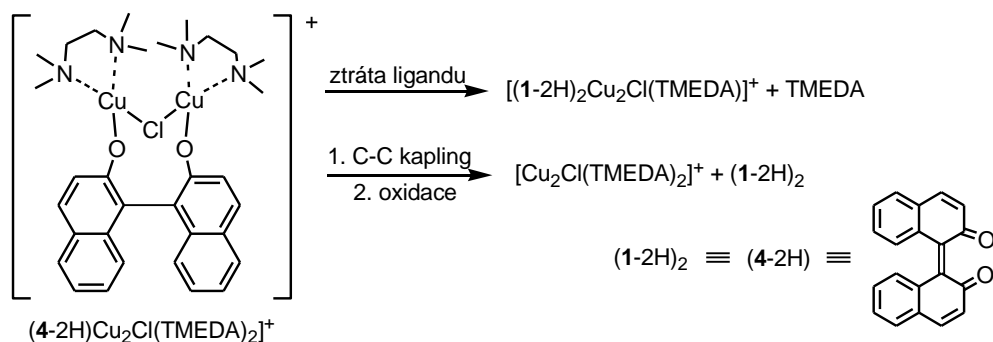


Schéma 20: Fragmentace komplexu $[(4-2H)Cu_2Cl(TMEDA)_2]^+$ (m/z 679).

3.3.2 Binukleární komplexy naftoátu 2

CID spektrum binukleárního komplexu $[(2-H)_2Cu_2Cl(TMEDA)_2]^+$ (m/z 795) ukazuje několik disociačních kanálů (Schéma 21). Dominantní je ztráta ligandu TMEDA (pík s m/z 679), která překvapivě převyšuje eliminaci naftoxy radikálu $(2-H)^\bullet$ (pík s m/z 594). Eliminace radikálu při fragmentaci mononukleárního komplexu $[(2-H)Cu(TMEDA)]^+$ probíhá až při vysokých hodnotách kolizní energie. Eliminace produktu C-C kaplingu probíhá však také dobře, jak ukazuje pík s m/z 393 (pro další vysvětlování

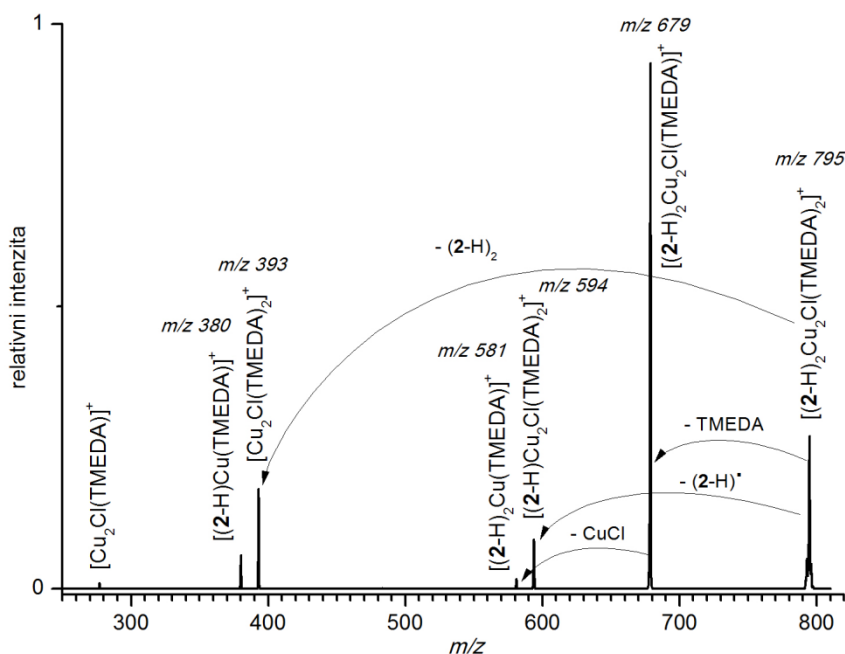


Schéma 21: CID spektrum komplexu $[(2-H)_2^{63}Cu_2^{35}Cl(TMEDA)_2]^+$ (m/z 795) při 16 % kolizní energii.

bude produkt popisován jako $(2-H)_2 \equiv 5$). Kaplingová reakce nezaručuje zamezení současně probíhající ztráty ligandu a ztráty radikálu. Bylo pozorováno též štěpení komplexu (eliminace neutrálního klastru $[(2-H)CuCl(TMEDA)]$, ve spektru je mononukleární komplex s m/z 380) a štěpení klastru po předchozím C-C kaplingu (ztráta neutrálního klastru $[CuCl(TMEDA)]$ na pík s m/z 581).

Z fragmentace je patrné, že mateřský iont tvoří dva kationty $[(2-H)Cu(TMEDA)]^+$ vázané pomocí chloridového protiiontu. To také znamená, že každý ligand TMEDA pravděpodobně chelatuje jeden atom mědi, v případě ztráty jednoho ligandu pak u komplexu $[(2-H)_2Cu_2Cl(TMEDA)]^+$ může jeden ligand TMEDA chelatovat oba atomy mědi (jako můstkový ligand) nebo chelatuje opět pouze jeden atom mědi.

Schéma 22 shrnuje fragmentace binukleárního komplexu $[(2-H)_2Cu_2Cl(TMEDA)_2]^+$. Komplex podstupuje kromě štěpení klastru také C-C spojování. Tvorba neutrálního produktu je doprovázena tvorbou klastru $[Cu_2Cl(TMEDA)_2]^+$ (pík s m/z 393), což lze pozorovat v každém spektru ukazujícím fragmentaci kaplingových produktů.

Je ovšem možné, že eliminace $(2-H)_2$ neprobíhá jako kaplingová reakce, ale jedná se o eliminaci dvou naftoxy radikálů $(2-H)^\bullet$, což ovšem bylo již dříve vyvráceno.³³

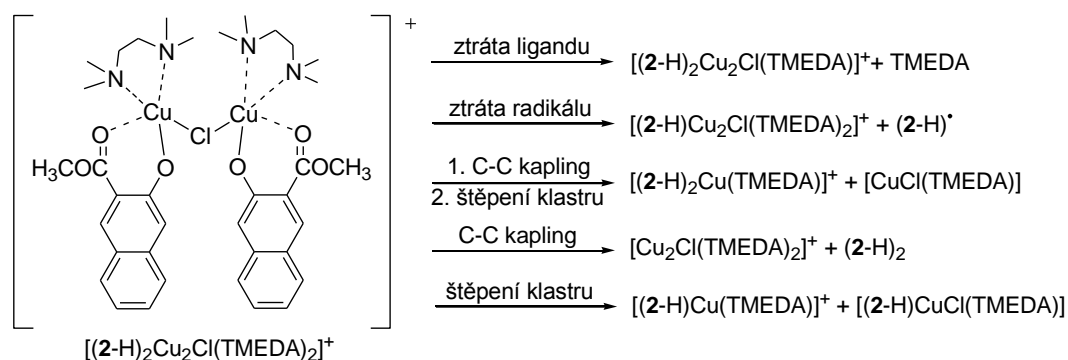


Schéma 22: Fragmentace komplexu $[(2-H)_2Cu_2Cl(TMEDA)_2]^+$ (m/z 795).

Pomocí studie fragmentace v závislosti na kolizní energii byly sledovány rozpadové křivky komplexu $[(2-H)_2Cu_2Cl(TMEDA)_2]^+$. Pro jednotlivé fragmentace lze určit hodnoty prahové energie, které poskytují vodítko k vazebným energiím. Pro analýzu rozpadových křivek byl použit Excel soubor naprogramovaný na kalibraci používaného hmotnostního

spektrometru (Schéma 23). U komplexu $[(2\text{-H})_2\text{Cu}_2\text{Cl}(\text{TMEDA})_2]^+$ dochází především ke ztrátě ligandu TMEDA (v grafu modrá barva m/z 679). Pro tento kanál bylo zjištěno, že energie potřebná pro odštěpení ligandu odpovídá 1,14 eV.

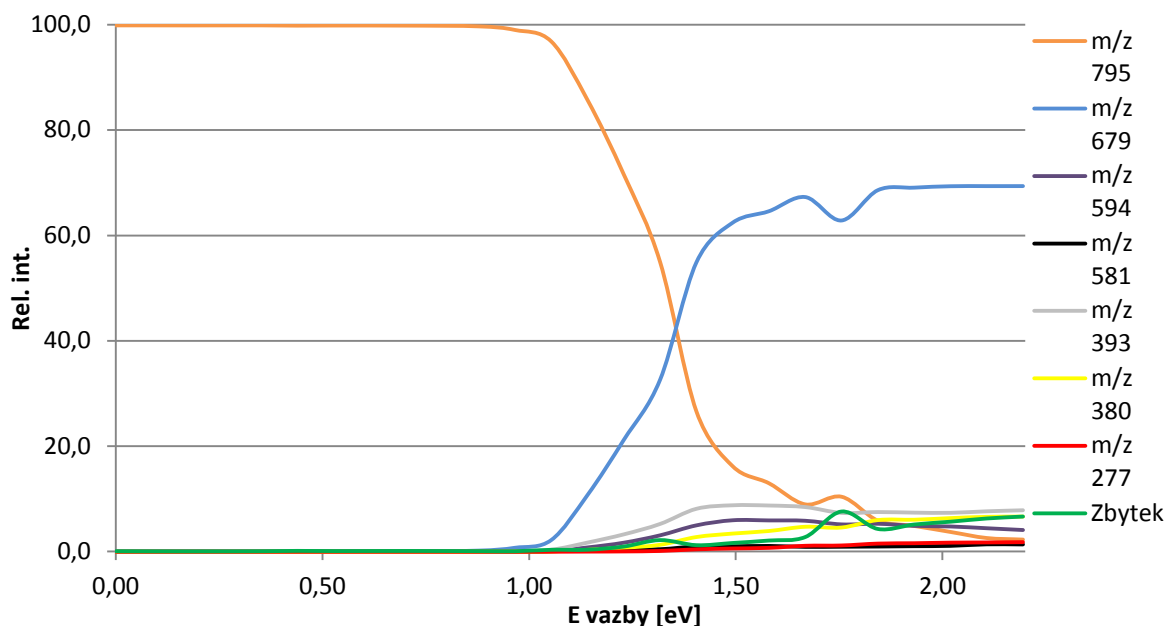


Schéma 23: CID komplexu $[(2\text{-H})_2\text{Cu}_2\text{Cl}(\text{TMEDA})_2]^+$ (m/z 795) v závislosti na kolizní energii. Barevně označeny jednotlivé ztráty.

3.3.3 Binukleární komplexy naftoátu 3

Jak již bylo uvedeno dříve, naftoát **3** by neměl podstupovat kaplingovou reakci v poloze 1, protože má uhlík C1 blokový hydroxylovou skupinou. Tato teorie se potvrdila CID měřením binukleárního komplexu $[(3\text{-H})_2\text{Cu}_2\text{Cl}(\text{TMEDA})_2]^+$ (m/z 795) zobrazeným na Schématu 24. Nedochází zde k eliminaci BINOLu, naftoát **3** tvoří pouze klastry s katalyzátorem. Fragmentace, které komplex podstupuje, jsou tři a jsou všechny stejně intenzivní: štěpení klastru za odštěpení neutrálního $[(3\text{-H})\text{CuCl}(\text{TMEDA})]$ (ve spektru pík s m/z 380, který odpovídá mononukleárnímu komplexu studovanému v kap. 3.2.3), odštěpení naftoxy radikálu $(3\text{-H})^\bullet$ a odštěpení jednoho ligandu TMEDA.

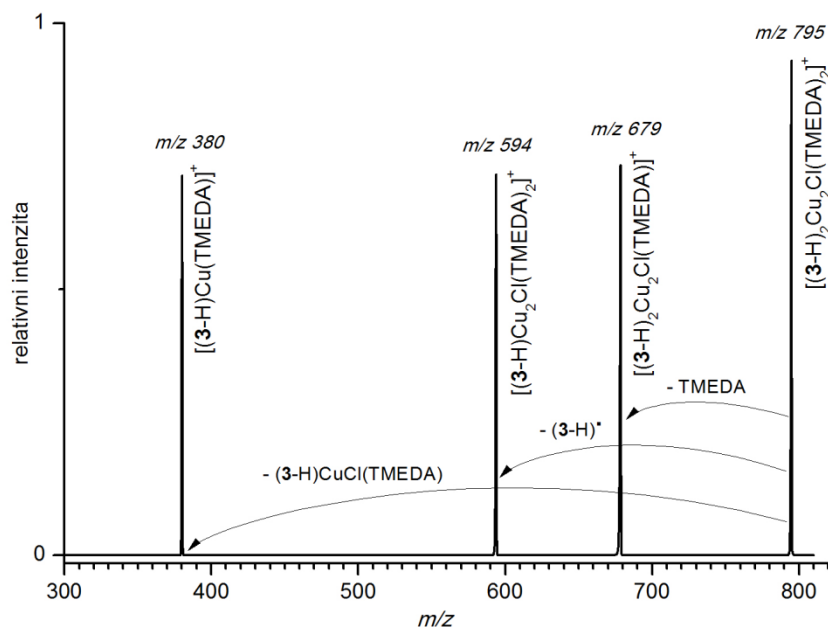


Schéma 24: CID spektrum komplexu $[(3\text{-H})_2^{63}\text{Cu}_2^{35}\text{Cl}(\text{TMEDA})_2]^+$ (m/z 795) při 16 % kolizní energie.

Schéma 25 shrnuje fragmentace binukleárního komplexu $[(3\text{-H})_2\text{Cu}_2\text{Cl}(\text{TMEDA})_2]^+$. Rozdíl ve fragmentaci binukleárních komplexů naftoátů **2** a **3** je založen na jejich rozdílu ve struktuře. Zatímco naftoát **2** má volný uhlík C1, na kterém může dojít k C-C spojování, naftoát **3** na uhlíku C1 nese hydroxylovou skupinu, která této reakci brání. Přítomnost elektron-odtahující karboxymethylové skupiny značně zpomaluje kaplingovou reakci v případě naftoátu **2**, je tedy možné detekovat jak produkty reakce, tak reakční intermediáty. Fragmentace obou binukleárních komplexů naftoátů zahrnují štěpení klastru, eliminaci ligandu TMEDA a ztrátu naftoxy radikálu (Schéma 22 a 25).

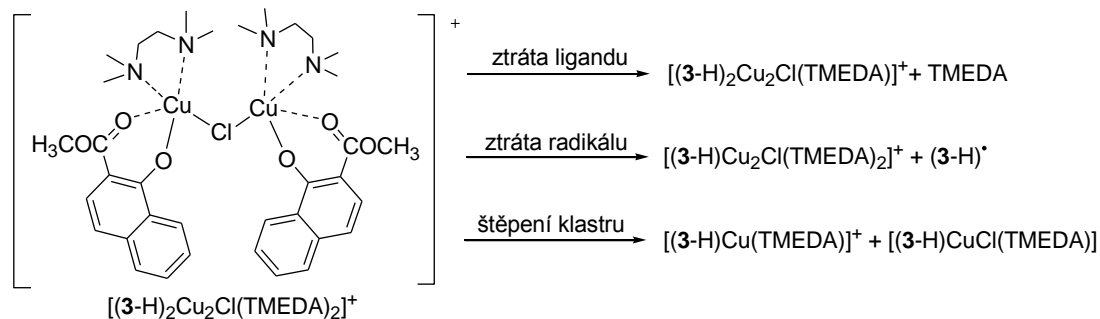


Schéma 25: Fragmentace komplexu $[(3\text{-H})_2\text{Cu}_2\text{Cl}(\text{TMEDA})_2]^+$ (m/z 795).

Také v případě komplexu $[(3-H)_2Cu_2Cl(TMEDA)_2]^+$ byla studována fragmentace v závislosti na kolizní energii a sledovány rozpadové křivky. U komplexu $[(3-H)_2Cu_2Cl(TMEDA)_2]^+$ dochází k vyrovnaným ztrátám, pro porovnání s naftolátem **2** byla spočítána energie potřebná pro odštěpení ligandu TMEDA (v grafu zelená barva m/z 679), která odpovídá 1,22 eV.

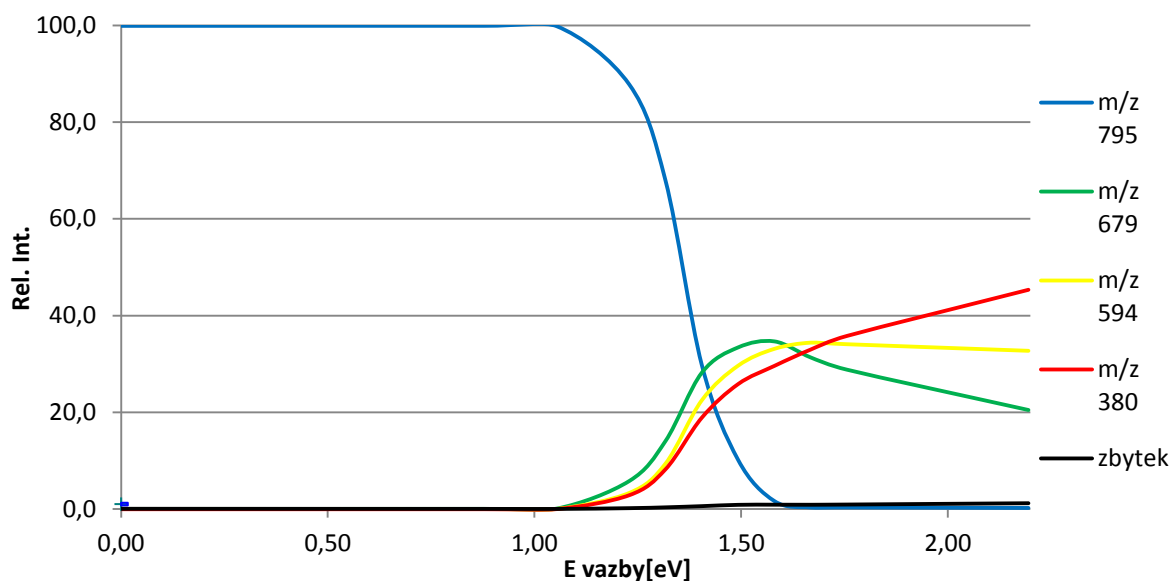


Schéma 26: CID komplexu $[(3-H)_2Cu_2Cl(TMEDA)_2]^+$ (m/z 795) v závislosti na kolizní energii. Barevně označeny jednotlivé ztráty.

3.3.4 Smíšené komplexy naftolu a naftoátu

Abychom získali jako produkt kaplingové reakce nesoúměrně substituovaný BINOL, který by nesl na jedné naftolové jednotce karboxymethylovou skupinu a na druhé ne (BINOL **6**), bylo třeba provést sprejování směsi naftolu **1** a naftoátu **2** (směs 1:1). Zdrojové spektrum této směsi je znázorněno na Schématu 27. Kromě velmi intenzivních klastrů katalyzátoru a rozpouštědla a méně intenzivních homokomplexů naftoátu **2** se podařilo vygenerovat také heterokomplexy naftolu a naftoátu. Ty jsou v grafu zobrazeny červeně a jejich izotopická rozdělení (experimentální i teoretická) jsou znázorněna na malých grafech. Binukleární homokomplexy naftolu **1** se netvoří, naftol se ve směsi komplexuje pouze s naftoátem, lze pozorovat smíšené klastry naftolátů $(1-H)^-$ a $(2-H)^-$. Mechanismus vzniku heterokomplexů byl studován pomocí CID experimentů

binukleárního komplexu $[(1-2H)(2-2H)Cu_2Cl(TMEDA)_2]^+$ (Schéma 29) a mononukleárního komplexu $[(1-H)(2-H)Cu(TMEDA)-H]^+$ (Schéma 28).

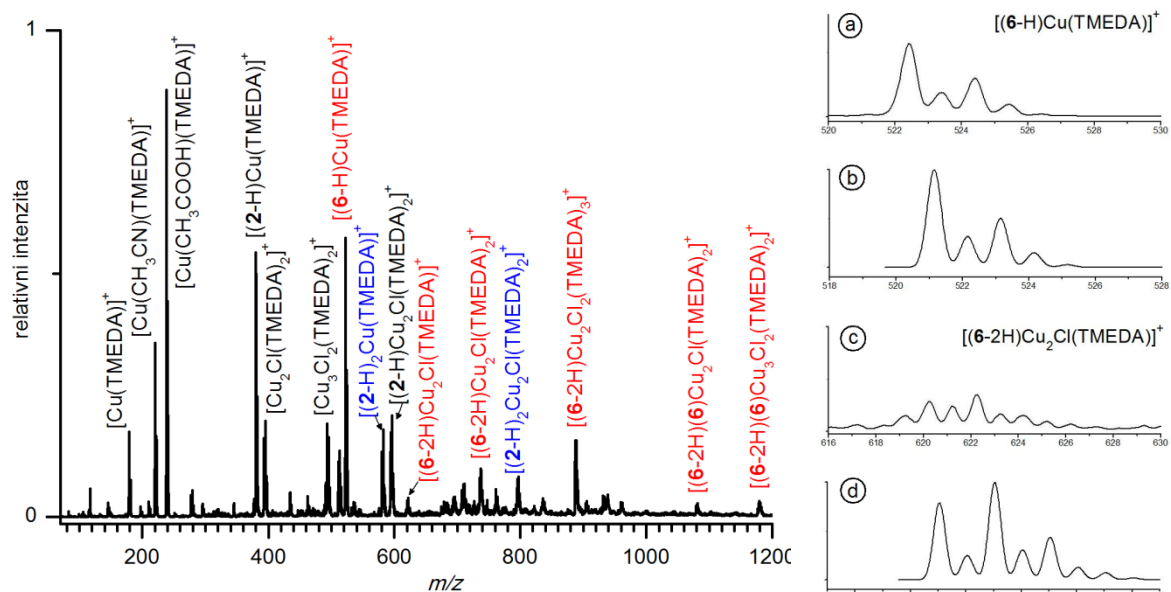
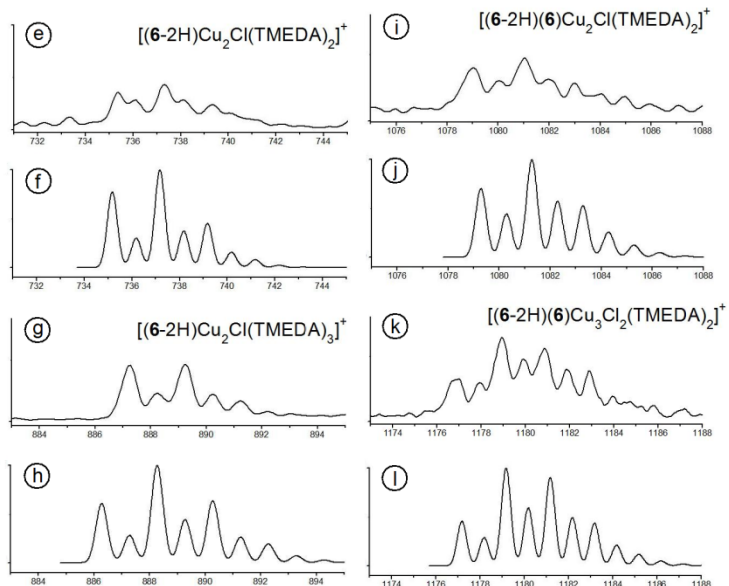


Schéma 27: Zdrojové spektrum směsi naftolů **1+2** a katalyzátoru v acetonitrilu, sprejováno z jedné stříkačky; červeně heteroprodukty kaplingu, modře homoprodukty kaplingu, černě klastry katalyzátoru a mononukleární klastry naftolů.

a) Experimentální a b) teoretické izotopické rozdělení komplexu $[(6-H)Cu(TMEDA)]^+$ (m/z 522). c) Experimentální a d) teoretické izotopické rozdělení komplexu $[(6-2H)Cu_2Cl(TMEDA)]^+$ (m/z 621). e) Experimentální a f) teoretické



izotopické rozdělení komplexu $[(6-2H)Cu_2Cl(TMEDA)_2]^+$ (m/z 735). g) Experimentální a h) teoretické izotopické rozdělení komplexu $[(6-2H)Cu_2Cl_2(TMEDA)_3]^+$ (m/z 886). i) Experimentální a j) teoretické izotopické rozdělení komplexu $[(6-2H)(6)Cu_2Cl(TMEDA)_2]^+$ (m/z 1079). k) Experimentální a l) teoretické izotopické rozdělení komplexu $[(6-2H)(6)Cu_3Cl_2(TMEDA)_2]^+$ (m/z 1177).

Také měřením směsi naftolu a naftoátu se nepodařilo zachytit reakční intermediáty a kaplingová reakce probíhala velmi rychle. CID měření (Schéma 28) mononukleárního heterokomplexu $[(1-H)(2-H)Cu(TMEDA)-H]^+$ (m/z 522) ukázalo, že se jedná již o komplex produktu zkříženého kaplingu $[(6-H)Cu(TMEDA)]^+$ (pro další popis bude používána náhrada $(1-H)(2-H) \equiv 6$). Dochází zde k eliminaci neutrální molekuly smíšeného BINOLu **6** za přenosu protonu z ligandu TMEDA. K eliminaci radikálu $(6-H)^\bullet$ téměř nedochází (jen při vysokých kolizních energiích a jen v řádu jednotek procent), mononukleární heterokomplex se tedy chová stejně jako mononukleární komplex naftoátu **2**. Další ztráty odpovídají eliminaci celého ligandu TMEDA nebo jeho části (pík s m/z 406, resp. m/z 451).

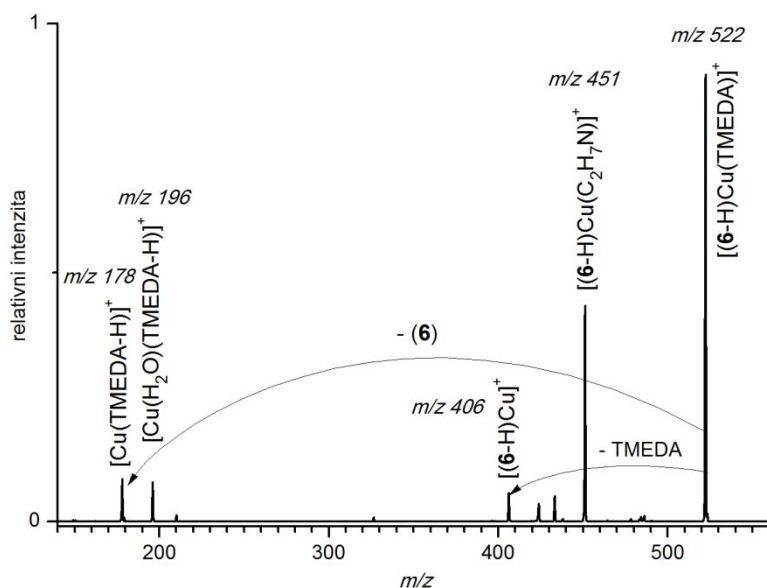


Schéma 28: CID spektrum komplexu $[(6-H)^{63}Cu(TMEDA)]^+ \equiv [(1-H)(2-H)^{63}Cu(TMEDA)-H]^+$ (m/z 522) při 26 % kolizní energii.

Studovaný binukleární heterokomplex $[(1-2H)(2-2H)Cu_2Cl(TMEDA)_2]^+$ (m/z 735) je ve skutečnosti také již produktem kaplingu $[(6-2H)Cu_2Cl(TMEDA)_2]^+$. Jeho CID spektrum na Schématu 29 ukazuje velmi malou eliminaci neutrálního smíšeného BINOLu **6**, po oxidaci ve formě BINONu (pík s m/z 393) a ztrátu jednoho ligandu TMEDA, následovanou ztrátou $CuCl$ (pík s m/z 521). Zajímavá je přítomnost mononukleárního komplexu $[(2-H)Cu(TMEDA)]^+$ (m/z 380) ve spektru. To by znamenalo, že CID spektrum ukazuje současně s fragmentací produktu kaplingu $[(6-2H)Cu_2Cl(TMEDA)_2]^+$ i fragmentací komplexu intermediátu $[(1-2H)(2-2H)Cu_2Cl(TMEDA)_2]^+$ za odštěpení

radikálu $[(1-2H)CuCl(TMEDA-H)]^+$ ($\Delta m/z = 355$). Spektrum obsahuje i fragmentace, které nepocházejí ze studovaného komplexu, ale z izobarické nečistoty: píky s m/z 462 a m/z 238 pocházejí pravděpodobně ze znečištění katalyzátoru kyselinou octovou, jelikož CID spektrum klastru m/z 238 ukazuje jedinou ztrátu $\Delta m/z = 60$ na komplex $[Cu(TMEDA-H)]^+$. Při opakování CID měření iontů s m/z 735 fragmenty pocházející od kontaminace dokonce dominovaly ve spektru.

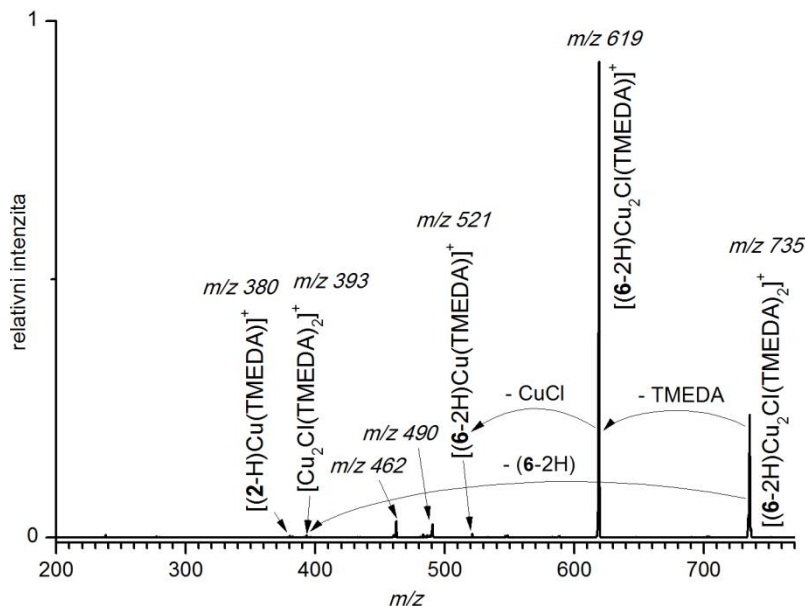


Schéma 29: CID spektrum komplexu $[(6-2H)Cu_2Cl(TMEDA)_2]^+ \equiv [(1-2H)(2-2H)Cu_2Cl(TMEDA)_2]^+$ (m/z 735) při 23 % kolizní energie.

Také v případě komplexu $[(6-2H)Cu_2Cl(TMEDA)_2]^+$ vzniklého kaplingovou reakcí byla studována fragmentace v závislosti na kolizní energii a sledovány rozpadové křivky. U komplexu $[(6-2H)Cu_2Cl(TMEDA)_2]^+$ je dominantní ztráta ligandu, byla proto spočítána energie potřebná pro odštěpení ligandu TMEDA (v grafu zelená barva m/z 619), která odpovídá 1,28 eV (Schéma 30).

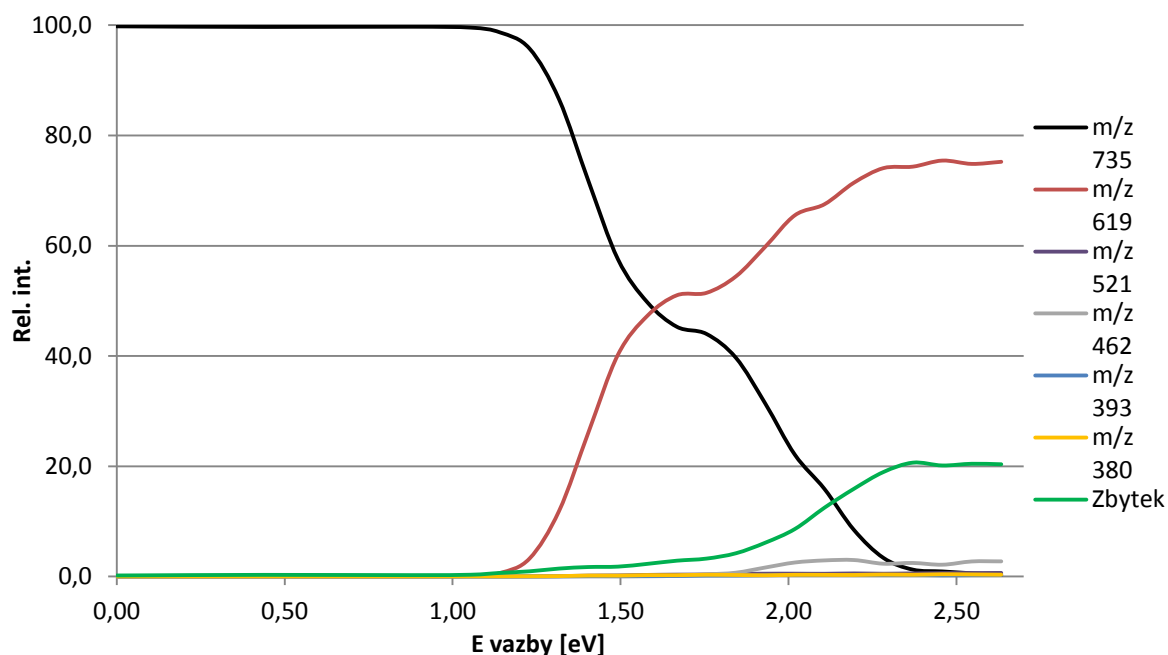


Schéma 30: CID komplexu $[(6-2H)Cu_2Cl(TMEDA)_2]^+ \equiv [(1-2H)(2-2H)Cu_2Cl(TMEDA)_2]^+$ (m/z 735) v závislosti na kolizní energii. Barevně označeny jednotlivé ztráty.

Abych ověřila, že naftoát **3** opravdu nepodstupuje C-C kapling, bylo provedeno také měření směsi naftolu **1** s naftoátem **3** (směs 1:1). Zdrojové spektrum na Schématu 31 je prakticky stejné jako spektrum samotného naftoátu (Schéma 17), zobrazené píky odpovídají pouze komplexům naftoátu. Také v tomto případě se komplexy naftolu netvoří.

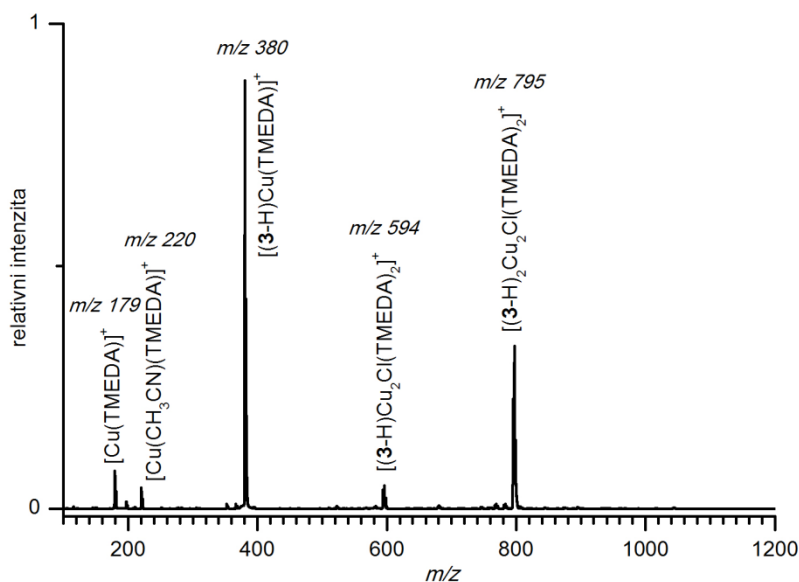


Schéma 31: Zdrojové spektrum směsi naftolů **1+3** a katalyzátoru v acetonitrilu, sprejováno ze dvou stříkaček.

Porovnání chování binukleárních komplexů naftoátů generovaných pomocí ESI-MS je založeno především na jejich odlišnosti ve struktuře. Zablokování polohy, která podstupuje C-C spojování je hlavním a jediným důvodem, proč naftoát **3** kaplingovou reakci nepodporuje. Fragmentace jeho binukleárního komplexu ukazuje pouze štěpení klastru a eliminaci ligandu či naftoxy radikálu, které lze pozorovat i při fragmentaci binukleárního komplexu naftoátu **2**. Ten ovšem navíc podstupuje kaplingovou reakci za tvorby BINOLu **5**, jehož eliminace je v CID spektru komplexu dobře patrná.

Pokud se sprejoval samotný naftol **1** či jeho směs s naftoátem **2**, C-C spojování proběhlo velmi rychle a nebylo možné zachytit reakční intermediáty. Studované binukleární komplexy (a mononukleární komplex v případě směsi naftolů **1+2**) již podstoupily kapling a proto lze v jejich CID spektrech nalézt pouze eliminaci BINOLu (**4**, resp. **6**), případně jeho oxidované formy BINONu, jediná další fragmentace odpovídá odštěpení ligandu TMEDA.

3.4 Srovnávací měření s BINOLy

3.4.1 Binukleární komplexy BINOLu **4**

Pro ověření navrhovaného mechanismu C-C spojování naftolů a porovnání tvorby komplexů, bylo provedeno přímé měření s BINOLy. Zdrojové spektrum BINOLu **4** se nepodařilo změřit čisté a nepodařilo se najít optimální podmínky měření. Zdrojové spektrum na Schématu 32 obsahuje velké množství různých klastrů mědi a obsahuje i binukleární komplex $[(4-2H)Cu_2Cl(TMEDA)_2]^+$ (m/z 677).

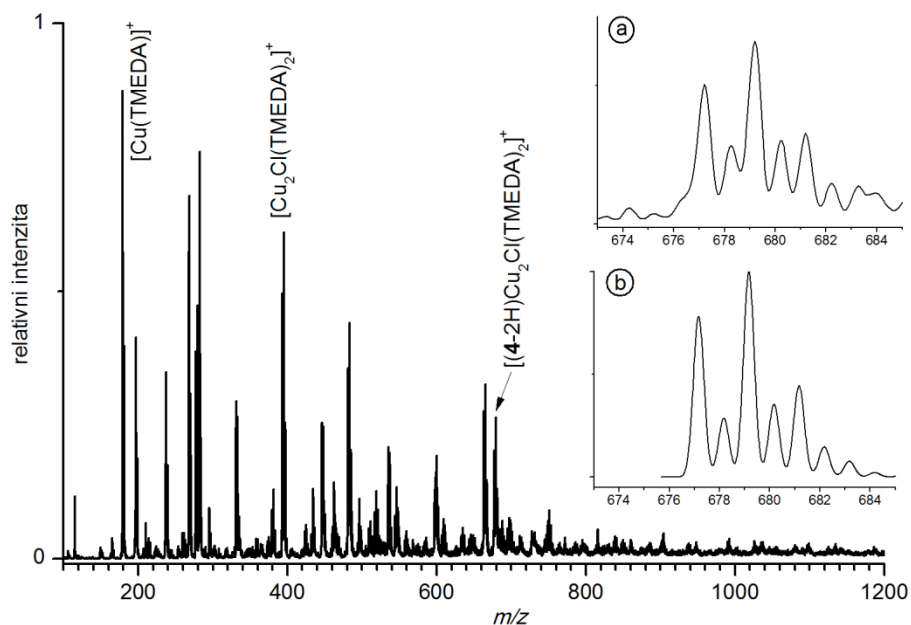


Schéma 32: Zdrojové spektrum binolu **4** a katalyzátoru v acetonu, sprejováno z jedné stříkačky. Malý graf ukazuje a) experimentální a b) teoretické izotopické rozdělení komplexu $[(4-2H)^{63}Cu_2^{35}Cl(TMEDA)_2]^+$ (m/z 677).

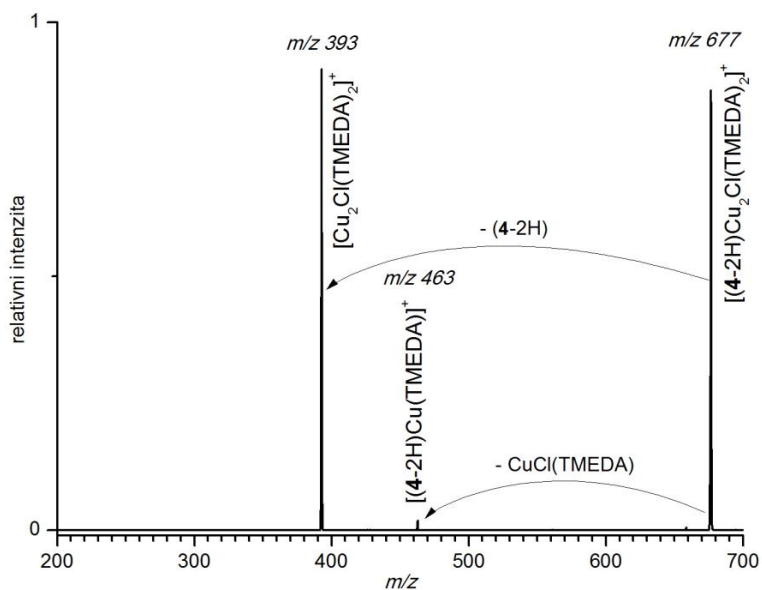


Schéma 33: CID spektrum komplexu $[(4-2H)^{63}Cu_2^{35}Cl(TMEDA)_2]^+$ (m/z 677) při 16 % kolizní energie.

Mateřský iont binukleárního komplexu $[(4-2H)Cu_2Cl(TMEDA)_2]^+$ (m/z 677) se podařilo izolovat a provést CID experiment (Schéma 33). Eliminace BINONu (**4-2H**),

spojená s oxidací BINOL-diátu (**4-2H**)²⁻ je dominantním kanálem, stejně jako tomu bylo i v případě měření produktů naftolu **1**. Jedinou další fragmentací je ztráta neutrálního klastru [CuCl(TMEDA)], která je v případě naftolu zastoupena jen asi z 1 %. Eliminace samotného ligandu TMEDA naopak není pozorována vůbec, jeho vazebná energie k mědi zde je větší než energie potřebná k eliminaci BINONu.

3.4.2 Binukleární komplexy BINOLu **5**

Fragmentace analogických komplexů vzniklých kaplingovou reakcí byla studována i na BINOLu **5**. Ve zdrojovém spektru (Schéma 34) se podařilo identifikovat hlavní píky, dominantním píkem je mononukleární komplex [(**5-H**)Cu(TMEDA)]⁺ (*m/z* 580). Další důležitý a intenzivní pík patří binukleárnímu komplexu [(**5-2H**)Cu₂Cl(TMEDA)₂]⁺ (*m/z* 793). Tyto komplexy byly ve zdrojovém spektru naftoátu **2** (Schéma 15) pozorovány vyšší o $\Delta m/z = 2$, tedy ještě před C-C spojením: [(**2-H**)₂Cu(TMEDA)]⁺ a [(**2-H**)₂Cu₂Cl(TMEDA)₂]⁺. Z toho plyne, že k C-C kaplingu nedochází v roztoku, ale až při reakci v plynné fázi.

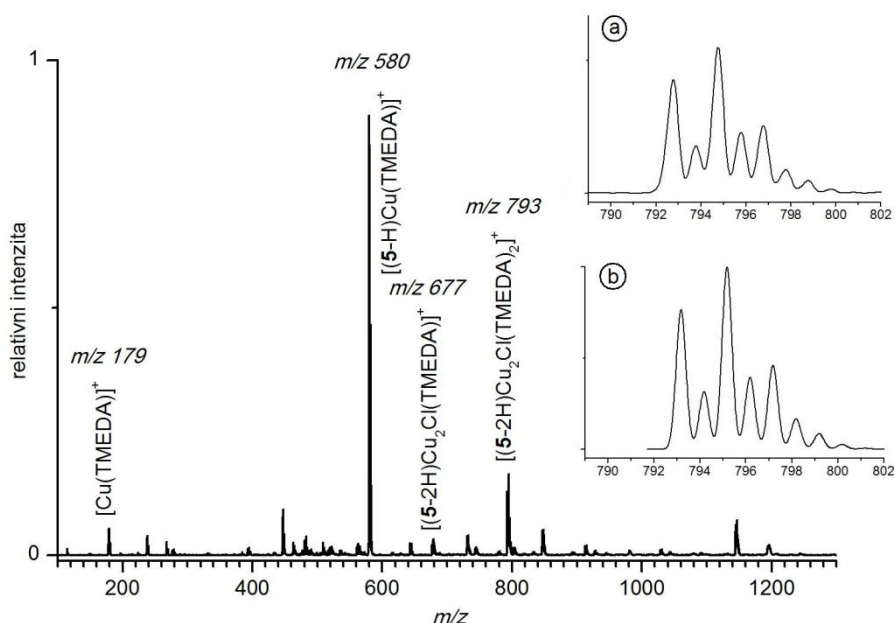


Schéma 34: Zdrojové spektrum binolu **5** a katalyzátoru v acetonu, sprejováno z jedné stříkačky. Malý graf ukazuje a) experimentální a b) teoretické izotopické rozdělení komplexu [(**5-2H**)⁶³Cu₂³⁵Cl(TMEDA)₂]⁺ (*m/z* 793).

Chování binukleárního komplexu BINOLu **5** se podobá chování BINOLu **4** jen do jisté míry. CID spektrum na Schématu 35 ukazuje také eliminaci BINONu (**5-2H**), ale ve velmi malé míře. Dominantní eliminací je v tomto případě odštěpení ligandu TMEDA, následované odštěpením CuCl, k těmto štěpením zde oproti předchozímu měření nedochází pouze současně v jednom kroce, ale paralelně.

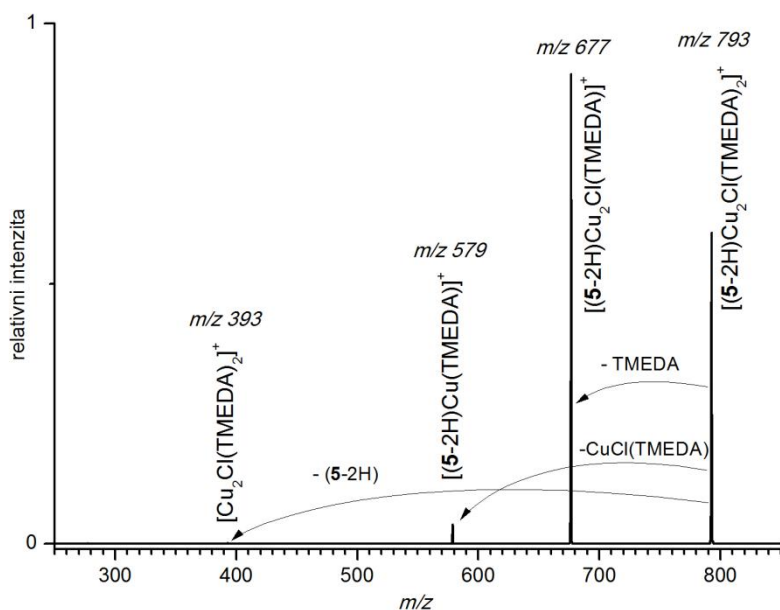


Schéma 35: CID spektrum komplexu $[(5-2H)^{63}Cu_2^{35}Cl(TMEDA)_2]^+$ (m/z 793) při 19 % kolizní energie.

Pro srovnání rozpadových křivek s měřeními naftoátů byla také v případě komplexu $[(5-2H)Cu_2Cl(TMEDA)_2]^+$ studována fragmentace v závislosti na kolizní energii. U komplexu $[(5-2H)Cu_2Cl(TMEDA)_2]^+$ dochází k dominantní ztrátě ligandu TMEDA (v grafu modrá barva m/z 677), bylo spočítáno, že energie potřebná pro jeho odštěpení odpovídá 1,52 eV.

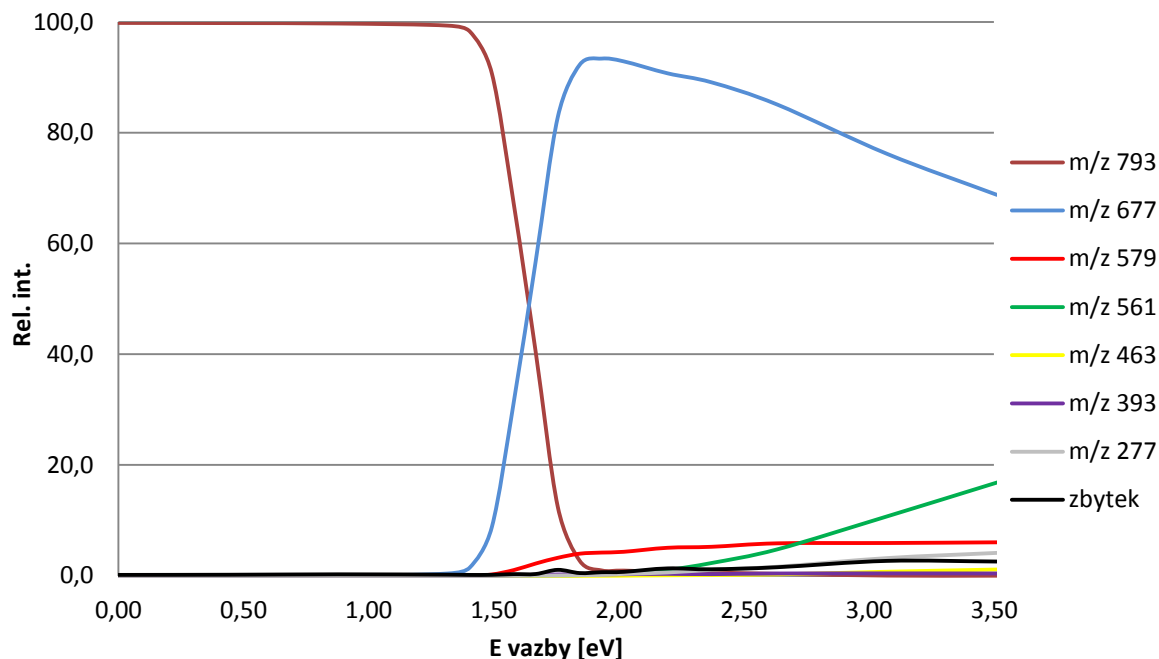


Schéma 36: CID komplexu $[(5-2H)Cu_2Cl(TMEDA)_2]^+$ (m/z 793) v závislosti na kolizní energii. Barevně označeny jednotlivé ztráty.

3.4.3 Binukleární komplexy BINOLu 6

Pro srovnání tvorby heteroproduktů kaplingu vznikajících při sprejování směsi naftolů **1+2** s katalyzátorem, bylo nutno připravit srovnávací BINOL **6** (methyl-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaftyl-3-karboxylát), který není komerčně dostupný. Syntetická příprava znázorněná na Schématu 37 je podrobněji popsána v experimentální části této práce.

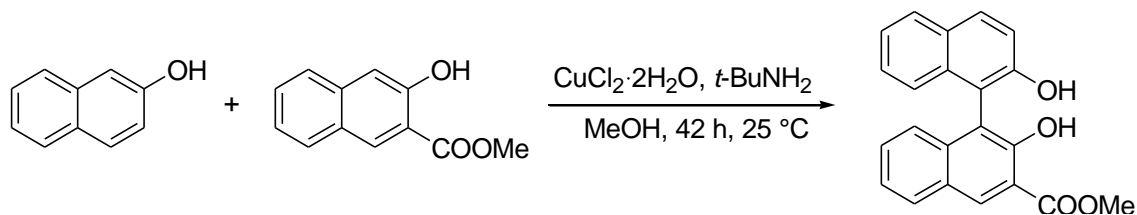


Schéma 37: Syntéza methyl-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaftyl-3-karboxylátu (**6**).²⁰

Produkt syntetické přípravy nebyl zanalyzován a plně charakterizován, proběhlo jen jeho hrubé přečištění, s velkou pravděpodobností se tedy jedná o směs BINOLu **6** (který by měl být v nadbytku), **4** a **5** a výchozích látek **1** a **2**. To naznačuje pohled na zdrojové

spektrum BINOLu **6** rozpuštěného v dichlormethanu (Schéma 38), kde lze pozorovat poměrně velké množství píků. Nejintenzivnější píky přísluší mononukleárnímu komplexu $[(6-H)Cu(TMEDA)]^+$ (m/z 522) a binukleárnímu komplexu dvou binolových jednotek $[(6-H)_2Cu_2Cl(TMEDA)_2]^+$ (m/z 1079). Binukleární komplex $[(6-2H)Cu_2Cl(TMEDA)_2]^+$ (m/z 735) studovaný při sprejování směsi naftolů **1+2** se ve spektru v malé míře také vyskytuje. Překvapivě se ve spektru nachází také pík m/z 345 odpovídající protonovanému BINOLu **6**. U předchozích měření ostatních BINOLů nebyla nikdy protonovaná molekula pozorována.

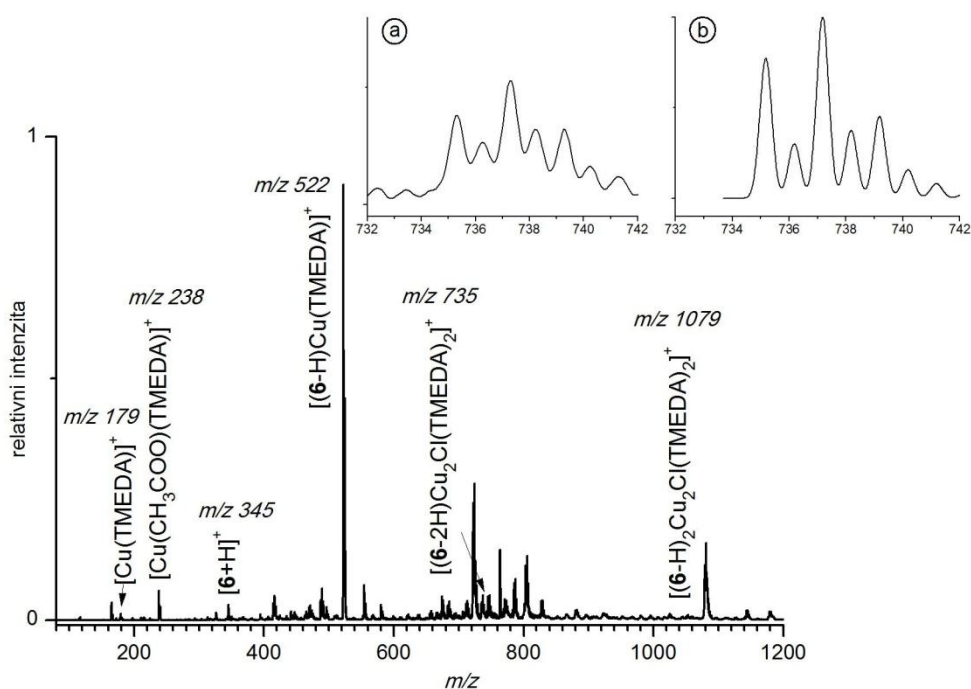


Schéma 38: Zdrojové spektrum binolu **6** a katalyzátoru v dichlormethanu, sprejováno z jedné stříkačky. Malý graf ukazuje a) experimentální a b) teoretické izotopické rozdělení komplexu $[(6-2H)^{63}Cu_2^{35}Cl(TMEDA)_2]^+$ (m/z 735).

Při srovnání CID spektra mononukleárního komplexu $[(6-H)Cu(TMEDA)]^+$ (m/z 522) generovaného při sprejování BINOLu **6** a zobrazeného na Schématu 39 se spektrem stejného komplexu vzniklého kaplingovou reakcí při sprejování směsi naftolů **1+2** (Schéma 28) mohu říci, že se mi podařilo připravit totožný komplex, resp. mohu potvrdit, že sprejováním směsi naftolů **1+2** s katalyzátorem dochází ke zkřížené kaplingové reakci za tvorby BINOLu **6**. Při stejné kolizní energii dochází nejen ke stejné fragmentaci,

ale i relativní intenzity píků ve spektru jsou stejné. Nejintenzivnější fragmentace odpovídá eliminaci části ligandu TMEDA (pík s m/z 451), který se v obou případech také eliminuje celý (pík s m/z 406). K eliminaci neutrálního BINOLu **6** z mononukleárního komplexu dochází také stejně, stejná je i následná adice vody a tvorba klastru s m/z 196.

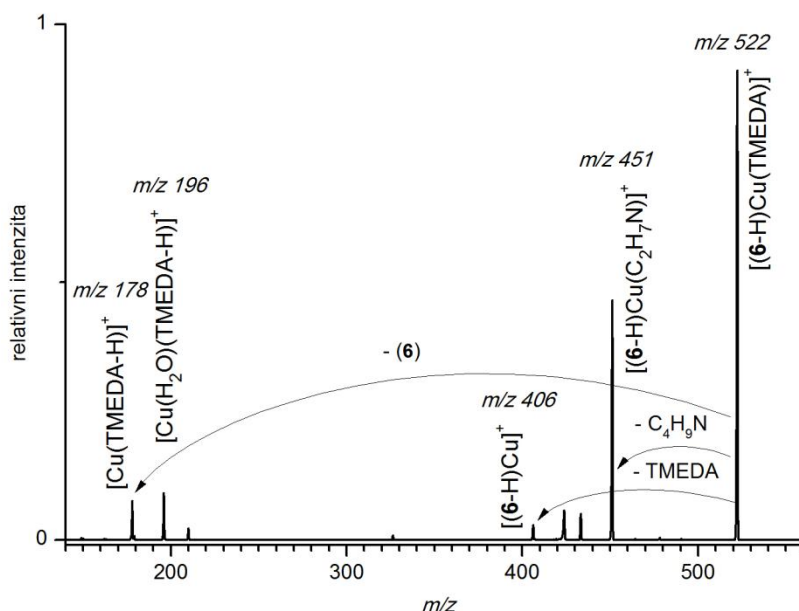


Schéma 39: CID spektrum komplexu $[(6-H)^{63}\text{Cu}(\text{TMEDA})]^+$ (m/z 522) při 26 % kolizní energie.

Fragmentace binukleárního komplexu $[(6-2H)\text{Cu}_2\text{Cl}(\text{TMEDA})_2]^+$ (m/z 735) na Schématu 40 nebyla stejná s fragmentací komplexu o stejném m/z vzniklého kaplingem směsi naftolů **1+2** (Schéma 29). Několik shod však vyzorovat lze. Zcela převládající fragmentací je v obou případech ztráta ligandu TMEDA. Eliminace neutrálního BINOLu, oxidovaného na BINON probíhá i v tomto případě velice špatně, pík s m/z 393 je velmi málo intenzivní (asi 1 %). Také při sprejování BINOLu **6** se v CID spektru objevuje pík s m/z 462. Nově se objevují píky s m/z 484 (u komplexu s m/z 735), resp. m/z 488 (u izotopického komplexu s m/z 737). U všech těchto fragmentů se pravděpodobně jedná o fragmentaci izobarické nečistoty. Eliminace CuCl je i v tomto spektru pozorována asi 1 %.

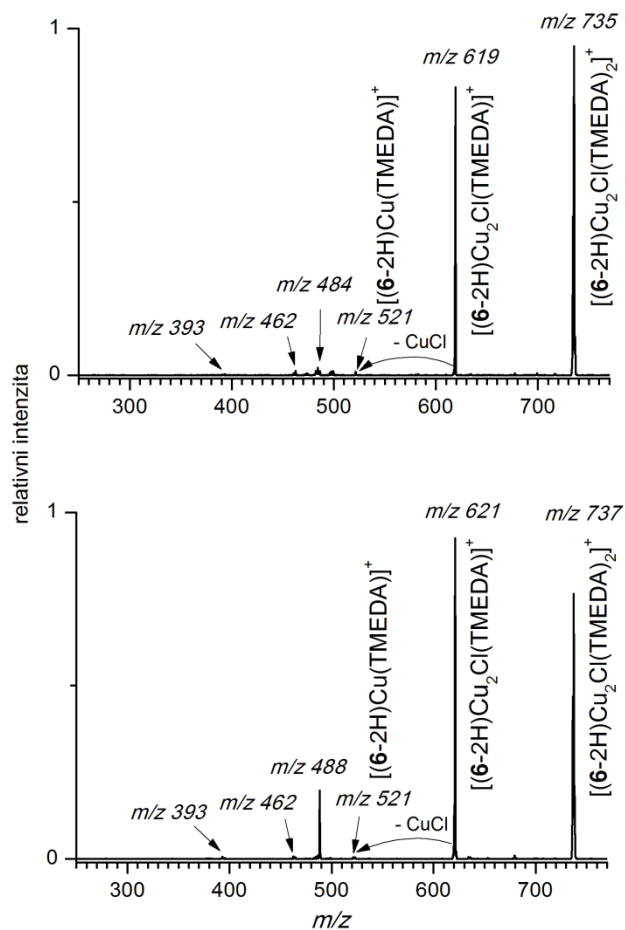


Schéma 40: CID spektrum komplexu $[(6-2H)^{63}Cu_2^{35}Cl(TMEDA)_2]^+$ (m/z 735) a jeho izotopického píku s m/z 737, oba při 20 % kolizní energii.

Protože i u komplexu $[(6-2H)Cu_2Cl(TMEDA)_2]^+$ dochází k dominantní ztrátě ligandu TMEDA, byla i zde studována fragmentace v závislosti na kolizní energii a provedeno srovnání rozpadových křivek s měřeními ostatních binolů. Pro odštěpení ligandu z komplexu $[(6-2H)Cu_2Cl(TMEDA)_2]^+$ (v grafu modrá barva m/z 619), je potřebná energie 1,37 eV (Schéma 41).

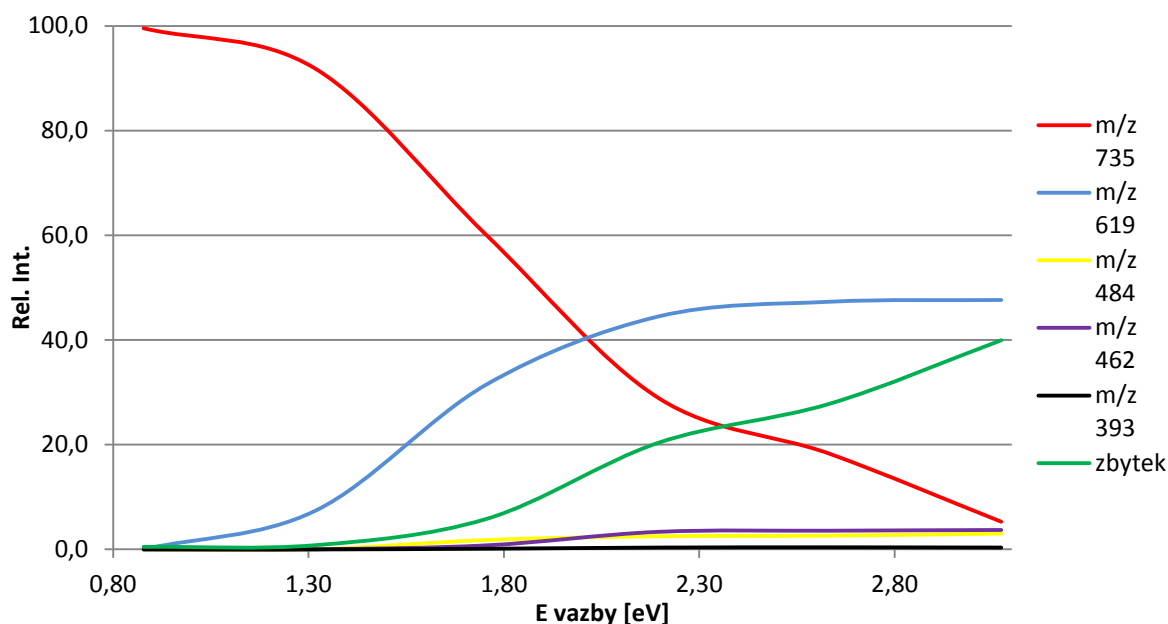


Schéma 41: CID komplexu $[(6-2H)Cu_2Cl(TMEDA)_2]^+$ (m/z 735) v závislosti na kolizní energii. Barevně označeny jednotlivé ztráty.

Shrnu-li zjištěné poznatky, mohu říci, že k očekávanému zachycení reakčních intermediátů pomocí ESI-MS došlo pouze při sprejování naftoátů s katalyzátorem. Ve fragmentaci binukleárních komplexů naftoátů se najde několik shod: odštěpení ligandu, eliminace naftoxy radikálu a štěpení klastru. Binukleární komplex naftoátu **2** zároveň podléhá C-C kaplingu a jeho další fragmentace ukazuje na eliminaci nově vzniklého BINOLu. Při všech ostatních měřeních se podařilo detekovat již pouze produkty kaplingové reakce.

Porovná-li fragmentace binukleárních komplexů BINOLů s fragmentacemi analogických komplexů BINOLů vzniklých C-C spojováním, dojde ve všech případech k dobré shodě. Fragmentace homokomplexů naftolu **1** ukazuje eliminaci BINONu stejně jako spektrum BINOLu **4**, rozdíl je pouze v eliminaci ligandu TMEDA (u BINOLu **4** se eliminuje pouze současně s CuCl); homokomplex vzniklý sprejováním naftoátu **2** eliminuje BINOL již při nižších kolizních energiích, BINOL **5** eliminuje oxidovanou formu BINON a pouze při vyšších kolizních energiích, další ztráty ligandu a CuCl(TMEDA) jsou stejné; měření heterokomplexů směsi naftolů **1+2** ukazuje eliminaci BINONu i ztrátu ligandu stejně jako měření BINOLu **6**.

Výsledky měření tedy neukazují žádné přímé vysvětlení pro preferenční zkřížený kapling naftolu **1** a naftoátu **2**. Na základě měření chování mononukleárních komplexů $[(1-H)Cu(TMEDA)]^+$ a $[(2-H)Cu(TMEDA)]^+$ lze konstatovat, že naftolát $(1-H)^-$ daleko ochotněji podstupuje jednoelektronovou oxidaci na naftoxy radikál $(1-H)^{\bullet}$ než naftolát $(2-H)^-$. To svědčí o daleko větší reaktivitě naftolu **1** za podmínek dané reakce. Ze struktury molekul naftolů **1** a **2** a také z našich experimentů je evidentní, že vazebná energie naftolátu $(2-H)^-$ k mědi je větší než vazebná energie naftolátu $(1-H)^-$ k mědi. Preferenční zkřížený kapling lze tedy vysvětlit tím, že většina měďnatých iontů bude vázána v komplexech s $(2-H)^-$.

Kapling probíhá v ad hoc tvořených binukleárních komplexech. Nejpravděpodobněji se budou tvořit klastry s dvěma naftoláty $(2-H)^-$, které jsou ale nejméně reaktivní. Tvorba nejvíce reaktivních klastrů s dvěma naftoláty $(1-H)^-$ bude nepravděpodobná kvůli nízké koncentraci komplexů $[(1-H)Cu(TMEDA)]^+$. Klastry s kombinací naftolátů $(1-H)^-$ a $(2-H)^-$ tedy tvoří kompromis mezi relativní koncentrací a reaktivitou, což může vysvětlovat preferenční zkřížený kapling pozorovaný v této reakci.

4. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

4.1 Použité chemikálie

Všechny studované naftoly, srovnávací binoly i katalyzátory byly zakoupeny od společnosti Sigma Aldrich Chemie GmbH, Steinheim, Německo.

2-naftol (CAS 135-19-3), methyl-3-hydroxy-2-naftoát (CAS 883-99-8), methyl-1-hydroxy-2-naftoát (CAS 948-03-8), (*R*)-(+)-1,1'-bi-(2-naftol) (CAS 18531-94-7), (*R*)-(+)-dimethyl-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaftyl-3,3'-dikarboxylát (CAS 18531-91-4), Cu(OH)Cl·TMEDA (CAS 30698-64-7), CuCl₂·2H₂O (CAS 10125-13-0), *tert*-butylamin (CAS 75-64-9).

Rozpouštědla pro sprejování a přípravu reakčních směsí byla zakoupena od různých společností a před použitím byla vždy predestilována.

4.2 Syntéza BINOLu 6

Do míchaného roztoku CuCl₂·2H₂O (300mg; 1,5 mmol) ve 2,5 ml degasovaného methanolu byl pod argonovou atmosférou přidán roztok *tert*-butylaminu (0,65 ml; 6 mmol) ve 2,5 ml degasovaného methanolu. Po 10 min byl přidán roztok směsi naftolů **1** a **2** (0,5 mmol každého) v 5 ml degasovaného methanolu a reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě 42 h. Směs byla odpařena a rozdělena pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu ve směsi hexan/ether (2:1).

5. ZÁVĚR

Tato diplomová práce byla zaměřena na studium mechanismů zkřížených kaplingových reakcí naftolu a jeho derivátů katalyzovaných měďnatou solí v plynné fázi pomocí hmotnostní spektrometrie s elektrosprejovou ionizací. Byla studována tvorba mononukleárních, binukleárních a vyšších komplexů mědi s naftolem **1**, naftoáty **2** a **3**, a s jejich kombinací.

Cílem studie bylo zachycení reakčních intermediátů, což se až na dvě výjimky nepodařilo. Výjimky tvořilo měření naftoátu **2** a naftoátu **3**. Oba naftoáty nesou elektron-odtahující karboxymethylovou skupinu, která značně zpomaluje reakci a dovoluje tak zachytit intermediáty kaplingové reakce, kterými jsou binukleární komplexy $[(2-H)_2Cu_2Cl(TMEDA)_2]^+$, resp. $[(3-H)_2Cu_2Cl(TMEDA)_2]^+$. Naftoát **3** je touto skupinou substituován na uhlíku C1, ke kaplingové reakci u něj proto dojít nemůže. U naftoátu **2** k C-C spojování za tvorby BINOLu dochází, což ukazuje CID spektrum jeho komplexu.

Při měření naftolu **1** a také při smíchání naftolů **1+2** dochází ke kaplingu velmi rychle a ve spektrech jsou pozorovány již jen produkty reakce. Za současné redukce mědi tedy dochází k oxidaci naftolu a tvorbě C-C vazby.

Produkty kaplingové reakce byly porovnávány s měřeními odpovídajících roztoků BINOLů. Ve všech případech nastala shoda, produkt homokaplingu naftolu **1** odpovídá BINOLu **4**, produkt homokaplingu naftoátu **2** odpovídá BINOLu **5** a produkt heterokaplingu směsi naftolů **1+2** odpovídá BINOLu **6**. Při měření směsi docházelo přednostně k heterokaplingu, byl pozorován i homokapling naftoátu **2**, produkty homokaplingu naftolu **1** nebyly za podmínek experimentu pozorovány.

Preferenční zkřížený kapling lze vysvětlit na základě vysoké reaktivity naftolu **1** a nízké reaktivity naftoátu **2** na jedné straně a pravděpodobnosti tvorby komplexů s mědí, která je vyšší pro naftoát **2** než pro naftol **1**, na druhé straně. Kombinace těchto faktorů vede k nejrychlejší reakci přes tvorbu binukleárních klastrů s $(1-H)^-$ a $(2-H)^-$.

POUŽITÁ LITERATURA

¹ Pro C-O kapling: a) Rosen, B. M.; Quasdorf, K. W.; Wilson, D. A.; Zhang, N.; Resmerita, A.-M.; Garg, N. K.; Percec, V. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1346.; Pro C-N kapling: b) Hartwig, J. F. *Acc.Chem. Res.* **2008**, *41*, 1534.; Pro C-S kapling: c) Beletskaya, I. P.; Ananikov, V. P. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1596.; Pro kapling C-heteroatom: d) Qiao, X.; Lam, P. Y. S. *Synthesis* **2011**, 829, 856.

² Tamao, K.; Miyauchi, N. *Top. Curr. Chem.* **2002**, *219*, 1.

³ Johansson Seechurn, C. C. C.; Kitching, M. O.; Colacot, T. J.; Snieckus, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062.

⁴ http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2010/ (dne 5.5. 2013)

⁵ Wurtz, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1855**, *96*, 364.

⁶ a) Glaser, C. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1869**, *2*, 422. b) Glaser, C. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1870**, *154*, 137.

⁷ a) Ullmann, F.; Bielecki, J. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, *34*, 2174. b) Fanta, E. *Synthesis* **1974**, *1*, 9.

⁸ Ley, S. V.; Thomas, A. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5400.

⁹ a) Baba, S.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6729. b) Negishi, E.; King, A. O.; Okukado, N. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821. c) Negishi, E.; Van Horn, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3168. d) Negishi, E. *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 340.

¹⁰ a) Kosugi, M.; Kurino, K.; Takayama, K.; Migita, T. *J. Organomet. Chem.* **1973**, *56*, C11. b) Kosugi, M.; Shimizu, Y.; Migita, T. *Chem. Lett.* **1977**, *6*, 1423. c) Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3636.

- ¹¹ a) Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 918. b) Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7793.
- ¹² a) Miyaoura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437. b) Miyaoura, N.; Yanagi, T.; Suzuki, A. *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 513.
- ¹³ a) Tamao, K.; Sumitani, K.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374. b) Corriu, R. J. P.; Masse, J. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 144.
- ¹⁴ a) Okude, Y.; Hirano, S.; Hiyama, T.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3179. b) Takai, K.; Kimura, K.; Kuroda, T.; Hiyama, T.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5281. c) Jin, H.; Uenishi, J.; Christ, W. J.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5644. d) Takai, K.; Tagashira, M.; Kuroda, T.; Oshima, K.; Utimoto, K.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6048.
- ¹⁵ Yamamura, M.; Moritani, I.; Murahashi, S.-I. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *91*, C39.
- ¹⁶ a) Normant, J. F.; Bourgain, M. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 2583. b) Jabri, N.; Alexakis, A.; Normant, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 959. c) Normant, J. F.; Alexakis, A. *Synthesis* **1981**, *11*, 841.
- ¹⁷ Hassan, J.; Sevignon, M.; Gozzi, C.; Schultz, E.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359.
- ¹⁸ a) Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5518. b) Heck, R. F.; Noley, J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320. c) Dieck, H. A.; Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1133.
- ¹⁹ Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467.
- ²⁰ Li, Z.; Brouwer, C.; He, C. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3239.
- ²¹ Jana, R.; Pathak, T. P.; Sigman, M. S. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1417.
- ²² Pro katalýzu mědi: a) Feringa B.; Wynberg H. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *50*, 4447.; Pro katalýzu manganem: b) Yamamoto K.; Fukushima H.; Okamoto Y.; Hatada K.; Nakazaki

M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1984**, 16, 1111.; Pro katalýzu vanadem např.: c) Luo Z.; Liu Q.; Gong L.; Cui X.; Mi A.; Jiang Y. *Chem. Commun.* **2002**, 914.; d) Guo, Q.-X.; Wu, Z.-J.; Luo, Z.-B.; Liu Q.-Z.; Ye, J.-L.; Luo, X.-W.; Cun, L.-F.; Gong, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 13927. Pro katalýzu titanem: e) Doussot, J.; Guy, A.; Ferroud, C. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 2535.; Pro katalýzu železem: f) Egami, H.; Katsuki, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 6082.

²³ Kočovský, P.; Vyskočil, Š.; Smrčina, M. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3213.

²⁴ Chen, Y.; Yekta, S.; Yudin, A. K. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3155.

²⁵ Love B. E. *Curr. Org. Synth.* **2006**, 3, 169.

²⁶ Milko, P.; Roithová, J.; Tsierkezos, N.; Schröder, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 7186.

²⁷ a) Hovorka, M.; Günterová, J.; Závada, J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 413. b) Hovorka, M.; Ščigel, J.; Günterová, J.; Tichý, M.; Závada, J. *Tetrahedron* **1992**, 48, 9503. c) Hovorka, M.; Závada, J. *Tetrahedron* **1992**, 48, 9517.

²⁸ a) Smrčina, M.; Lorenc, M.; Hanuš, V.; Sedmera, P. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1917. b) Smrčina, M.; Poláková, J.; Vyskočil, Š.; Kočovský, P. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4534. c) Smrčina, M.; Vyskočil, Š.; Máca, B.; Polášek, M.; Claxton, T. A.; Abbott, A. P.; Kočovský, P. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2156.

²⁹ a) Li, X.; Yang, J.; Kozlowski, M. C. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1137. b) Kozlowski, M. C.; Li, X.; Carroll, P. J.; Xu, Z. *Organometallics* **2002**, 21, 4513. c) Li, X.; Hewgley, J. B.; Mulrooney, C. A.; Yang, J.; Kozlowski, M. C. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5500.

³⁰ a) Noji, M.; Nakajima, M.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7983. b) Nakajima, M.; Miyoshi, I.; Kanayama, K.; Hashimoto, S.; Masahiro, N.; Koga, K. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2264.

³¹ Gao, J.; Reibenspies, J. H.; Martell, A. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 6008.

³² Roithová, J.; Schröder, D. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 2180.

³³ Roithová, J.; Milko, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 281.

³⁴ <http://aplikovana-chemie.wz.cz/files.php?adresar=files/Prakticka%20analyticka%20chemie/Prednasky/> (dne 8.4.2013)

³⁵ Schröder, D.: Advanced Mass Spectrometric Methods (prezentace k přednášce na VŠCHT, jaro 2012)

³⁶ a) Zins, E.-L.; Pepe, C.; Schröder, D. *J. Mass. Spectrom.* **2010**, *45*, 1253. b) Révész A.; Milko, P.; Žabka, J.; Schröder D.; Roithová J. *J. Mass. Spectrom.* **2010**, *45*, 1246. c) Tintaru, A.; Roithová, J.; Schröder, D.; Charles, L.; Jušinski, I.; Glasovac, Z.; Eckert-Maksić, M. *J. Phys. Chem. A* **2008**, *112*, 12097.

³⁷ Tsierkezos, N.; Schröder, D.; Schwartz, H. *Int. J. Mass Spectrom.* **2004**, *235*, 33.

³⁸ Koščová, S.; Roithová, J.; Hodačová, J. *J. Phys. Org. Chem.* **2013**, DOI: 10.1002/poc.3086.

³⁹ Trage, C.; Schröder, D.; Schwartz, H. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 619.